

## **ASTROCITOMAS DE BAJO Y ALTO GRADO**

## **PROTOCOLOS**

ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO

ASTROCITOMAS DE BAJO GRADO NO TALLO

ASTROCITOMAS DE TALLO

ASTROCITOMAS DE LA VIA OPTICA

ASTROCITOMAS MEDULARES

## **INTRODUCCIÓN**

Los tumores astrocíticos representan aproximadamente el 40% de todas las neoplasias del Sistema Nervioso Central (SNC) de la edad pediátrica. Aproximadamente 15 a 25% son astrocitomas de bajo grado y 10 a 15% de alto grado, 10-20% son astrocitomas del talo cerebral y 10-20% astrocitomas cerebelares

El los casos de Astrocitomas de Bajo Grado (ABG), la resección quirúrgica amplia ofrece excelentes tasas de supervivencia sin necesidad de tratamiento adicional.

Sin embargo, a pesar del importante incremento en el resultado de la mayoría de los niños con tumores del SNC, el pronóstico de los Astrocitomas de Alto Grado (AAG) continúa siendo pobre. Estos tumores por lo general producen incapacidad progresiva y llevan a la muerte en la mayoría de los casos.

## CLASIFICACIÓN 2007 DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA TUMORES ASTROCÍTICOS

Astrocitoma Pilocítico	9421/1*
Astrocitoma Pilomixoide	9425/3**
Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes	9384/1
Xantoastrocitoma Pleomórfico	9424/3
Astrocitoma Difuso	9400/3
Astrocitoma Fibrilar	9420/3
Astrocitoma Gemistocítico	9411/3
Astrocitoma Protoplasmático	9410/3
Astrocitoma Anaplásico	9401/3
Glioblastoma	9440/3
Glioblastoma de Células Gigantes	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
Gliomatosis cerebri	9381/3

\* Código morfológico de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (ICD-O) y de la Nomenclatura Sistematizada de Medicina (<http://snomed.org>)

\*\*Código provisional propuesto por la 4ª Ed. de la ICD-O, sujeto a cambio en la próxima edición.

El comportamiento se clasifica como /0 para tumores benignos, /3 para tumores malignos y /1 para tumores limítrofes o de conducta incierta.

## **EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA**

### **1. Historia clínica y exploración física completa**

Interrogar y registrar en hoja correspondiente antecedentes heredofamiliares: neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome de Von-Hippel Lindau, síndrome Li-Fraumeni, síndrome de Turcot.

Exploración neurológica detallada:

- Pares craneales
- Marcha
- Sensibilidad y función neuromuscular
- Cerebelo-vestibular
- Reflejos osteotendinosos
- Karnofsky (mayores de 3 años) o Lansky (menores de 3 años)
- Glasgow
- Perímetro cefálico
- Fondo de ojo

### **2. Exámenes basales de laboratorio**

- Hemoglobina, cuenta de leucocitos con diferencial, plaquetas
- Función Hepática (transaminasas, bilirrubinas, albúmina, DHL)
- Función renal (creatinina, BUN, electrolitos séricos)
- Perfil de coagulación (TP, TTP)

### **3. Diagnóstico por imagen**

#### **I. Estudio Preoperatorio**

A menos que existan contraindicaciones específicas para su realización, la Resonancia Magnética es el estudio de elección para la detección y evaluación inicial de un tumor intracraneano. Sin embargo, dada la presentación clínica de los pacientes con tumores cerebrales y la falta de equipos de Resonancia

Magnética, con frecuencia el primer estudio de imagen es una Tomografía Computada **con contraste**.

En ambos casos, es **conveniente** que en el estudio diagnóstico inicial se realicen cortes de 0.1 a 0.2 cm de grosor para una mejor planeación de la radioterapia, particularmente en los casos en que esta planeación se vaya a hacer por computadora.

**a) Tomografía Computada de cráneo**

Detecta el 95% de los tumores de SNC. Es más sensible que la RMI para detectar calcificaciones, lesiones óseas. Más recomendada como estudio inicial en pacientes inestables.

**b) Resonancia magnética del tumor primario**

Realizar en todos los casos con medio de contraste (gadolinio). Incluir Espectroscopia.

**c) Resonancia magnética de la médula espinal**

Necesaria para la evaluación inicial de tumores primarios de la médula espinal.

**II. Estudio Postoperatorio**

Debe realizarse antes de 48 horas después de la resección debido a que estudios posteriores no permitirán diferenciar entre angiogénesis reactiva y tumor residual. El estudio de elección es la Resonancia Magnética.

La Resonancia Magnética de la Médula espinal es necesaria como estudio de extensión para detectar siembras espinales en los tumores con potencial para diseminarse a este sitio (Astrocitomas de Alto Grado y Tumores con comunicación ventricular).

Recomendaciones:

- Imágenes T1 axiales, sagitales y coronales seguidas de imágenes con contraste (en este momento deben realizarse los cortes axiales y sagitales de la medula espinal cuando este estudio esté indicado).
- Imágenes T2 axiales, sagitales y coronales
- Imágenes FLAIR

#### **4. Electroencefalograma**

#### **5. Audiometría**

### **ESTADIFICACIÓN**

No existe un sistema de estadificación para los tumores astrocíticos, pero en todos los pacientes deben realizarse estudios de extensión después de la cirugía inicial con el fin de clasificar la extensión de la resección e identificar la presencia de metástasis.

La clasificación de la resección se hará siguiendo las recomendaciones del subcomité de tumores cerebrales de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica

#### **Extensión de la Resección-Juicio Quirúrgico**

**S1:** Resección total, sin residual reconocible

**S2:** Tumor residual con tamaño menor de 1.5 cc, posible invasión localizada

**S3:** Tumor residual de mas de 1.5 cc

**S4:** Biopsia

#### **Extensión de la Resección-Juicio Radiológico**

**R1:** No hay tumor visible en la TC o RM postoperatoria temprana con y sin contraste (“total”)

**R2:** Sólo reforzamiento periférico en el lecho quirúrgico (“en aro”)

**R3:** Tumor residual de un tamaño medible (producto de dos dimensiones) (“grosso”)

**R4:** Sin cambio significativo con respecto al tamaño preoperatorio del tumor (“cambio mínimo”)

### **Categorías para definir la Extensión de la Resección**

<b>Categoría</b>	<b>Radiográfico</b>	<b>Quirúrgico</b>
<b>I : “total”<sup>1</sup></b>	Total-R1	Total-S1
<b>II : “casi total”<sup>2</sup></b>	Total o en aro-R1 o R2	Residual pequeño, posible invasión localizada-S2
<b>III : “parcial”<sup>2</sup></b>	Residual grueso de un tamaño distinto al preoperatorio- R3	Cualquier residual S2, S3 o S1
<b>IV : “biopsia”<sup>1</sup></b>	Mínimo cambio- R4	Biopsia-S4

<sup>1</sup> se requiere que ambos criterios estén presentes

<sup>2</sup> pueden o no coincidir los hallazgos radiológicos y quirúrgicos



## ESCALA DE SEVERIDAD DE KARNOFSKY

<b>%</b>	<b>Definición</b>
<b>100</b>	Normal, efectúa actividades sin ayuda. No hay evidencia de enfermedad.
<b>90</b>	Es capaz de llevar una vida normal, presenta signos y síntomas de enfermedad
<b>80</b>	Realiza actividad normal con esfuerzo, presenta signos y síntomas de enfermedad
<b>70</b>	Puede cuidar de sí mismo, es incapaz de trabajar o efectuar una actividad normal
<b>60</b>	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de realizar su cuidado personal
<b>50</b>	Requiere asistencia considerable y cuidado médico frecuente. Aún es capaz de realizar su cuidado personal
<b>40</b>	Incapacitado, requiere asistencia y cuidado médico frecuente
<b>30</b>	Incapacitado, está indicado hospitalizar aunque no hay datos de muerte inminente
<b>20</b>	Paciente muy enfermo, es necesaria la hospitalización
<b>10</b>	Moribundo, progreso fatal rápido
<b>0</b>	Muerte

## ESCALA DE JUEGO DE LANSKY

<b>%</b>	<b>Definición</b>
<b>100</b>	Normal, completamente activo.
<b>90</b>	Restricciones menores en actividad físicamente difícil
<b>80</b>	Activo, pero se cansa más rápidamente
<b>70</b>	Más restricción y menos tiempo dedicado al juego activo
<b>60</b>	Levantado, pero el juego activo es mínimo; se mantiene ocupado con actividades más tranquilas
<b>50</b>	Se viste, pero se acuesta gran parte del día; no hay juego activo; puede participar en todos los juegos y actividades tranquilas
<b>40</b>	Está en cama la mayor parte del tiempo; participa en actividades tranquilas
<b>30</b>	Encamado, necesita asistencia aún para juegos tranquilos
<b>20</b>	Frecuentemente dormido; el juego está enteramente limitado a actividades muy pasivas
<b>10</b>	No hay juego y no se levanta de la cama
<b>0</b>	Sin respuesta

## **FACTORES PRONÓSTICOS**

- Extensión de la resección
- Grado de malignidad
- Subtipo histológico
- Edad
- Localización
- Respuesta a quimioterapia
- Índice de proliferación medido por bromodeoxiuridina o por el marcador Ki-67
- Sobreexpresión de p53

### **Astrocitomas cerebelares de bajo grado**

- Resección Completa: es el factor favorable más importante
- Volumen del residual: menor riesgo de progresión en tumores menores de 3 cm<sup>3</sup>
- Histología (pilocítico VS no pilocítico): controversial.
- Histología pilomixoide: comportamiento más agresivo, tendencia a presentarse en niños más pequeños y a diseminarse a leptomeninges
- Invasión al tallo cerebral: pronóstico adverso

### **Astrocitomas de alto grado**

- Resección Completa o casi completa: es el factor pronóstico favorable más importante
- Localización: los tumores de la línea media parecen tener un peor pronóstico, probablemente debido a la mayor dificultad para su resección.
- Histología (astrocitoma anaplásico VS glioblastoma multiforme): controversial.
- Sobreexpresión de p53 y elevado índice de proliferación: factores asociados con menor supervivencia libre de progresión

### **Astrocitomas de la vía óptica**

- Edad menor de un año: es un claro factor adverso para supervivencia libre de progresión
- Neurofibromatosis tipo1: se asocia a un curso más indolente, pero no hay suficiente evidencia que demuestre un efecto protector.
- Localización en quiasma e hipotálamo: hay reportes que sugieren un peor pronóstico, pero no hay suficiente evidencia que lo demuestre

### **Astrocitomas del Tallo Cerebral**

- Patrón (focal o difuso): los tumores focales pueden ser susceptibles de resección, lo que mejora significativamente el pronóstico, ya que los gliomas difusos tienen en general un pronóstico muy pobre.

- Neurofibromatosis tipo-1: los astrocytomas de tallo en estos pacientes pueden tener un curso más indolente

### **Astrocitomas Medulares**

Género: femenino se ha asociado a un mejor pronóstico

Edad: menor de 7 años se ha asociado con pronóstico desfavorable

Tiempo de evolución de los síntomas: cuando es mayor de dos meses se ha encontrado un pronóstico desfavorable

Histología: los tumores de bajo grado tienen pronóstico favorable

## **TRATAMIENTO**

Los pacientes deben ser estratificados de acuerdo a lo siguiente:

- histología (bajo VS alto grado)
- localización
- extensión de la resección (completa VS incompleta)

(Ver esquemas de tratamiento)

## **CIRUGÍA.**

Con excepción de los tumores localizados en la vía óptica y en el tallo cerebral (donde la resección extensa sólo es posible en los raros casos de tumores exofíticos cervicomedulares), la cirugía inicial debe intentar la resección máxima posible, tanto en tumores de alto grado como de bajo grado

En niños con ABG, la resección macroscópica completa resulta en 90% de supervivencia global y libre de progresión, independientemente de la edad, histología o localización. Sin embargo, alrededor de una tercera parte a la mitad de los casos presentará progresión después de resección completa.

En el caso de los AAG, la resección quirúrgica amplia puede mejorar la función neurológica y correlacionarse con un resultado más favorable y aunque la curación es rara debido a la alta tasa de recurrencias locales, la extensión de la resección sigue siendo el factor pronóstico más importante en este grupo de astrocitomas

## **RADIOTERAPIA**

En pacientes con ABG, continúa siendo controvertido el empleo de radioterapia y cuando incorporarla en pacientes con tumores incompletamente resecados. Algunos autores no han demostrado beneficio en el inicio temprano de radioterapia postoperatoria y apoyan la conducta de resección quirúrgica máxima y agresiva para astrocitomas difusos de bajo grado.

Para AAG, el empleo de radioterapia postoperatoria, en los mejores reportes ha dado lugar a una tasa de supervivencia a 5 años de 6 a 18%.

## **Volumen**

### Bajo Grado

Para el tratamiento de estos tumores se recomienda el empleo de técnicas de radioterapia conformacional, dejando márgenes estrechos para evitar radiar en lo posible el tejido cerebral circundante.

### Alto Grado

El volumen craneal debe incluir el área de reforzamiento de los estudios de imagen, mas un margen de 3-4 cm

## **Dosis**

### Bajo Grado

Se recomiendan 50.4 Gy, con un margen estrecho.

### Alto Grado

Se recomiendan 54 a 57 Gy con un margen de 3-4 cm.

### Tallo Cerebral

La terapia estándar incluye la administración de fracciones una vez al día de 1.8 Gy para una dosis total de 54 a 60 Gy

## **Planeación**

Es indispensable realizar planeación asistida con tomografía, particularmente en aquellos casos en los que se empleará acelerador lineal. Esta planeación puede complementarse con las imágenes de Resonancia magnética, que

deberán ser de cortes finos, de manera que ambas imágenes puedan ser capturadas y sobrepuestas en la computadora.

## **QUIIMIOTERAPIA**

El papel de la quimioterapia en astrocitomas de bajo grado con resección incompleta no está completamente definido y continúa siendo explorado. Sin embargo, existe evidencia que apoya su beneficio en algunos casos.

Los pacientes con astrocitomas de alto grado parecen beneficiarse de la quimioterapia adyuvante asociada a radioterapia postoperatoria, sin embargo la magnitud de este beneficio no es muy clara.

### **Medicamentos**

#### **Ifosfamida**

Es una oxazofosforina del grupo de las mostazas nitrogenadas.

Se trata de un profármaco inactivo que se activa en el hígado mediante una hidroxilación dependiente del citocromo P450. El metabolito activo es la 4-hidroxi-ifosfamida, un producto intermedio inestable que actúa como un alquilante del DNA y su acción citotóxica se debe principalmente a la formación de enlaces cruzados intracatenarios, provocando ruptura y dificultando la reparación del ADN. Al igual que otros medicamentos alquilantes, la ifosfamida es un agente no específico de alguna fase del ciclo celular, aunque las células son más sensibles al final de G1 y S. La decoloración produce los metabolitos inactivos ifosforamida mostaza y acroleína que contribuyen a la toxicidad, pero no a la eficacia del medicamento.

En seres humanos la Ifosfamida muestra una farmacocinética dosis-dependiente. Con dosis de 3.8-5 g/m<sup>2</sup>/día, las concentraciones en plasma disminuyen en forma bifásica y la vida media de eliminación terminal promedio es de 15 horas. Con dosis de 1.6-2.4 g/m<sup>2</sup>/día, la disminución del medicamento



en plasma es monoexponencial y la vida media de eliminación terminal es de 7 horas. La ifosfamida es ampliamente metabolizada en el humano y los pasos metabólicos parecen saturarse con el empleo de altas dosis. Después de la administración de dosis de  $5 \text{ g/m}^2$  de ifosfamida radiomarcada con  $\text{C}^{14}$ , 70 a 86% de la radiactividad administrada fue recuperada en la orina y alrededor del 61% de la dosis era excretada en la forma del compuesto original. Con dosis de  $1.6\text{-}2.4 \text{ g/m}^2$ , sólo el 12% al 18% de la dosis el fármaco era excretado en la orina sin cambios dentro de 72 horas. Dos diferentes derivados dicloroetilados de ifosfamida, 4-carboxi-ifosfamida, el ácido tiodiacético y conjugados cisteína de ácido cloroacético se han identificado como los principales metabolitos urinarios de la ifosfamida en seres humanos y sólo se han encontrado pequeñas cantidades de 4-hidroxi-ifosfamida y acroleína. Es necesario el metabolismo de ifosfamida para la generación de especies biológicamente activas y aunque el medicamento es ampliamente metabolizado, hay muchas variaciones entre pacientes.

La ifosfamida generalmente se administra por vía intravenosa, aunque se absorbe bien en el tracto gastrointestinal.

Las toxicidades limitantes de dosis son la mielosupresión y la urotoxicidad. En lo que respecta a la mielosupresión, el nadir de la leucopenia usualmente ocurre entre el día 9 y 15, con recuperación al día 21.

Para prevenir la cistitis hemorrágica, la ifosfamida debe ser administrado con hiperhidratación, que consista en 2-3 litros de líquido oral o I.V. por día y MESNA, un medicamento uroprotector con que contiene sulfhidrato y que se excreta rápidamente por la orina e inactiva la toxicidad de los metabolitos tóxicos sobre el epitelio del tracto urinario. Debe administrarse como una infusión I.V. lenta que dure como mínimo 30 minutos. A pesar de que el uso de MESNA reduce en gran parte el riesgo de urotoxicidad, se debe suspender el tratamiento ante cualquier signo de cistitis hemorrágica. Se han reportado casos graves de cistitis hemorrágica en pacientes tratados con ifosfamida. Los casos severos pueden requerir reposición de sangre, electrocauterización y criocirugía. En casos refractarios al tratamiento, se puede utilizar MESNA a dosis de  $3.2 \text{ g/m}^2$  por día durante 2 a 3 días consecutivos. Las dosis

subsecuentes de ifosfamida deben darse hasta que la hematuria microscópica se haya resuelto y se debe tener mucha precaución ya que la recurrencia es común. Se puede desarrollar fibrosis vesical con o sin necrosis tubular aguda.

La náusea y el vómito suelen presentarse durante o en las primeras horas después de finalizada la administración, ambos responden favorablemente al uso de antieméticos. Con menos frecuencia puede ocurrir anorexia, alopecia, hiperpigmentación de la piel, malestar abdominal y diarrea.

Algunos pacientes han desarrollado cardiotoxicidad después de haber recibido dosis altas de ifosfamida, manifestadas por depresión miocárdica, arritmias ventriculares e insuficiencia cardiaca congestiva.

La administración de ifosfamida se ha asociado al desarrollo de encefalopatía severa, con anormalidades en el electroencefalograma, mareos, agitación, confusión y alucinaciones. Generalmente estos signos y síntomas remiten dentro de 3 días después de interrumpir el tratamiento, aunque pueden prolongarse por más tiempo.

Se han reportado casos aislados de estomatitis, rinitis, ictericia y cefalea. Estos efectos por lo general remiten al suspender el tratamiento. En los varones puede presentarse azospermia y oligospermia.

Se recomienda que antes de la administración de Ifosfamida se soliciten exámenes de laboratorio para conocer el perfil hematológico del paciente (particularmente neutrófilos y plaquetas), la función renal y hepática. La orina también debe ser controlada regularmente, por la posible aparición de microhematuria, que generalmente precede a la cistitis hemorrágica. En caso de pacientes con insuficiencia renal o hepática limitada al comenzar el tratamiento, se recomienda controlar con frecuencia los parámetros de laboratorio durante la terapia

a) Biometría Hemática: hemoglobina  $\geq 10$  gr/dl, plaquetas  $\geq 100,000$ , neutrófilos  $\geq 1,000$ .

b) Pruebas de función renal: se determinarán urea y creatinina, sólo se modificará la dosis cuando la tasa de filtración glomerular sea menor a 10 ml/min.

c) Pruebas de función hepática: se tomará bilirrubinas y TGO y los ajustes se realizarán de acuerdo a la siguiente tabla.

Bilirrubina (mg/dl)	TGO (UI/L)	Ifosfamida
<1.5	<60	100%
1.5-3.0	60-180	100%
3.1-5.0	>180	75%
>5.0		Suspender

Los mecanismos de resistencia incluyen detoxificación citoplasmática con grupos sulfhidrato, con incremento en la reparación o disminución de las vías apoptóticas.

### **Etopósido**

Se trata de un agente derivado de la planta Podophiliium. Es liposoluble y viene en una solución de polietilenglicol, polisulfato, alcohol bencílico ácido cítrico y alcohol etílico. El pH de esta solución es de 3 a 4. El medicamento se mantiene estable por 24 meses a temperatura ambiente. Se recomienda diluirlo a una concentración de 0.2 a 0.4 mg/mL y a estas concentraciones es estable por 96 y 24 hrs, respectivamente a temperatura ambiente en contenedores de vidrio o plástico y expuesto a la luz.

Se ha demostrado que el Etopósido produce detención de las células en metafase, sin embargo, su principal efecto parece ocurrir en la fase G2 del ciclo

celular. Se han observado dos diferentes respuestas dependientes de la dosis. A altas concentraciones (10 µg/mL o más), se produce lisis de las células que entran en mitosis. A bajas concentraciones (0.3 a 10 µg/mL), las células no entran a la profase. El medicamento no interfiere con el ensamblaje de los microtúbulos. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la topoisomerasa II. El etopósido estabiliza el complejo enzima-ADN y puede también ejercer su acción citotóxica a través de radicales libres que se unen directamente al ADN.

Cuando el medicamento se administra por vía intravenosa, su disposición es bifásica, con una vida media de distribución de alrededor de 1.5 horas y una vida media Terminal de eliminación de 4 a 11 horas. La depuración va de 33 a 48 mL/min y es independiente de la dosis por arriba de 100 a 600 mg/m<sup>2</sup>. Por arriba de este rango de dosis, los valores de área bajo la curva y la concentración plasmática máxima incrementan linealmente con la dosis. El etopósido no se acumula en el plasma con una administración diaria de 100mg/m<sup>2</sup> por 4 a 5 días.

El medicamento penetra pobremente al líquido cefalorraquídeo (LCR) y aunque es detectable en el LCR y dentro de tumores intracerebrales, sus concentraciones son menores que las plasmáticas y las detectadas en tumores extracerebrales

In Vitro, el Etopósido se une ampliamente (97%) a proteínas plasmáticas. En niños, existe una relación inversa entre los niveles séricos de albúmina y la depuración renal del medicamento y hay datos que sugieren una relación inversa entre los niveles de albúmina y la fracción libre de etopósido. Después de la infusión intravenosa, los valores del área bajo la curva muestran marcada variabilidad intra e interindividuo.

El medicamento puede ser administrado por vía oral o intravenosa, aunque en México sólo se dispone de la presentación oral. Después de la administración IV de 70-290 mg/m<sup>2</sup> de <sup>3</sup>H-etoposide, la recuperación media de radioactividad en la orina es de 42 a 67% y en heces va de 0 a 16%. Menos del 50% de la dosis administrada se excreta en la orina como etopósido, con recuperaciones medias de 8 a 35% en 24 horas. En niños, aproximadamente

55% de la dosis es excretada en la orina sin cambios en 24 hrs. La depuración media es de 7 a 10 L/min/m<sup>2</sup>. El medicamento es depurado por vía renal y no renal, incluyendo su metabolismo y excreción biliar. Se desconoce el efecto de la enfermedad renal sobre la depuración plasmática del Etopósido. La excreción renal parece ser la vía de eliminación menos importante y sólo 6% del medicamento se recupera sin cambios en la bilis. El metabolismo representa la principal vía de eliminación no renal.

La mielosupresión se relaciona con la dosis y es toxicidad limitante de dosis, el nadir en los granulocitos ocurre 7 a 14 días después de la administración del medicamento y en plaquetas se presenta 9 a 16 días después. La recuperación completa de la médula ósea generalmente ocurre alrededor del día 20 y no se ha reportado toxicidad acumulada.

La toxicidad gastrointestinal incluye náusea y vómito de severidad leve a moderada, que generalmente se controlan con la terapia antiemética estándar. Puede llegar a presentarse mucositis moderada a severa.

Hipotensión transitoria puede presentarse en 1 a 2% de los pacientes después de la administración intravenosa rápida y no se ha asociado con toxicidad cardíaca o cambios electrocardiográficos. Para prevenir esta complicación se recomienda su administración en infusión intravenosa en no menos de 30 a 60 minutos. Cuando se presenta, generalmente revierte al suspender la infusión y administrar líquidos IV. La velocidad de infusión debe disminuirse al reiniciar la administración.

Las reacciones alérgicas pueden ser de tipo anafiláctico, que generalmente se manifiestan por escalofrío, fiebre, taquicardia, broncoespasmo y disnea y puede llegar a acompañarse de hipotensión.- Estas reacciones generalmente responden a la administración de corticoesteroides y antihistamínicos, agentes presores y expansores de volumen y la presión sanguínea regularmente se normaliza en unas horas, aunque estos eventos pueden ser fatales. En asociación con estas reacciones se han reportado edema facial y de la lengua, tos, diaforesis, cianosis, obstrucción faríngea, laringoespasmo, dolor de

espalda, con o sin pérdida de la conciencia. Se han reportado también exantema, urticaria y prurito.

La alopecia reversible se ha observado en hasta 66% de los pacientes.

De manera infrecuente se ha reportado también dolor abdominal, alteración en el gusto, constipación, disfagia, astenia, fatiga, somnolencia, ceguera cortical transitoria, neuritis óptica, neumonitis y fibrosis pulmonar, fiebre, convulsiones, síndrome de Stevens-Johnson, pigmentación cutánea, epidermolisis y existe un solo reporte de fenómeno de memoria post-radiación.

La toxicidad hepática y la acidosis metabólica se han reportado en casos que reciben altas dosis del medicamento.

La extravasación se ha asociado sólo en raras ocasiones con necrosis e induración de las venas.

El desarrollo de Leucemia Aguda, precedida o no de Síndrome Mielodisplásico se ha reportado, aunque el riesgo de desarrollarlo no está completamente claro.

Es necesario realizar exámenes de laboratorio periódicos, incluyendo biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático con proteínas séricas y pruebas de función renal.

Los pacientes con niveles séricos bajos de albúmina tienen mayor riesgo de presentar toxicidad al medicamento.

En pacientes con función renal alterada es necesario hacer ajustes de la dosis en base a la depuración de creatinina.

Depuración de Creatinina	Etopósido
> 50 mL/min	100%
15-50 mL/min	75%

La resistencia al Etopósido puede estar relacionada con el gen de multirresistencia a fármacos (MDR1).

## **Carboplatino**

Se trata de un compuesto inorgánico derivado del platino. Su peso molecular es de 371.29 Es muy soluble en agua y muy poco liposoluble.

El Carboplatino penetra la membrana celular por un mecanismo desconocido. Intracelularmente, el anillo de ciclobutano es desdoblado, quedando la misma molécula hidratada activa del cisplatino, la cual se une al ADN en dos sitios, el más frecuente es la posición 7 de la guanina. Forma enlaces cruzados intracatenarios entre dos moléculas guanina-citosina y menos frecuentemente enlaces intercatenarios

El medicamento es transportado en la sangre como una molécula inactiva y su unión a proteínas incrementa lentamente durante horas, se elimina principalmente por filtración glomerular. El Carboplatino sin cambios tiene una vida media terminal de sólo 2 a 6 horas. La depuración corporal total del Carboplatino es de 73 ml/min y se elimina lentamente con una vida media mínima de 5 días, tiene un volumen aparente de distribución de 16 L y un tiempo medio de permanencia de 3.5 h, respectivamente. El valor de Cmax y el del área bajo la curva se incrementan linealmente en relación con la dosis. Esta farmacocinética lineal es dosis-independiente en los pacientes con depuración de creatinina  $\geq 60$  ml/min. No se dispone de datos suficientes para determinar si existe excreción biliar o intestinal.

La mielosupresión es dosis dependiente y es la toxicidad limitante de dosis del Carboplatino. En pacientes con valores basales normales, aparece trombocitopenia  $<50.000/mm^3$  en un 25% de los pacientes, neutropenia  $<1.000/mm^3$  en un 18% y leucopenia  $<2.000/mm^3$  en 14%. El nadir se alcanza generalmente el día 21 (el día 15 en pacientes tratados con poliquimioterapia).

Hacia el día 28, el 90% de los pacientes recuperan plaquetas a  $>100,000/\text{mm}^3$ , el 74% neutrófilos a  $>2,000/\text{mm}^3$  y un 67% leucocitos a  $>4,000/\text{mm}^3$ .

Complicaciones infecciosas y hemorrágicas ocurren en un 4% y un 5% respectivamente de los pacientes y pueden ser mortales en menos del 1%.

Se presenta Anemia con hemoglobina  $<11$  g/dl en 71% de los pacientes. La incidencia de anemia aumenta con la exposición repetida a Carboplatino. El 26% de los pacientes requiere soporte transfusional.

El Carboplatino puede producir vómitos en el 65% de los casos, en un tercio son graves, y náusea en un 15%. Generalmente desaparecen a las 24 horas del inicio del tratamiento y normalmente responden o se pueden prevenir, con la medicación antiemética. Otros efectos indeseables gastrointestinales son: dolor abdominal (17%); diarrea (6%) y estreñimiento (6%).

Un 4% de los pacientes que reciben Carboplatino presentan neuropatía periférica (generalmente parestesias). Los pacientes tratados previamente con cisplatino, así como los que reciben tratamiento prolongado con Carboplatino parecen tener un mayor riesgo. En la mitad de los pacientes que presentan neuropatía periférica previamente inducida por cisplatino, no empeoran su sintomatología durante el tratamiento con Carboplatino. La ototoxicidad clínicamente significativa y otros trastornos sensoriales, trastornos visuales y alteraciones del gusto, sólo ocurren en 1% de los casos. Un 5% de los pacientes presenta síntomas neurológicos centrales que parecen estar relacionados con el uso de antieméticos.

En pacientes con valores basales normales, se ha observado modificación de la función hepática, incluyendo elevación de la bilirrubina total en un 5%, de la TGO en un 15% y de la fosfatasa alcalina en un 24% de los pacientes. Estas modificaciones son generalmente leves y reversibles.

Un 2% de los pacientes presentan reacciones de hipersensibilidad a Carboplatino. Estas reacciones pueden consistir en exantema, urticaria,



eritema, prurito y raramente broncoespasmo e hipotensión. Las reacciones de tipo anafiláctico han aparecido minutos después de la administración y pueden ser tratadas con la terapia estándar a base de adrenalina, corticoesteroides y antihistamínicos.

Se han descrito efectos indeseables respiratorios, cardiovasculares, mucocutáneos, genitourinarios y musculoesqueléticos en un 5% o menos de los pacientes. En menos del 1% de los pacientes se produjo la muerte por episodios cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolismo, accidente cerebrovascular), no está claro si ello está relacionado con la quimioterapia o con las enfermedades concomitantes.

Se han reportado casos de hipertensión. También se han reportado astenia (8%) y alopecia (3%). Su frecuencia fue mayor en pacientes que recibieron Carboplatino en combinación con otros antineoplásicos. Hay escasos reportes de síndrome urémico-hemolítico.

En un 29, 20, 22 y 29% de los pacientes, disminuye el sodio, potasio, calcio y magnesio séricos respectivamente. Por lo general, no se administra suplemento de electrolitos junto con Carboplatino. La quimioterapia combinada no incrementa la incidencia de estos cambios electrolíticos.

Cuando el Carboplatino se administra a las dosis habituales, es raro que produzca insuficiencia renal, a pesar de administrarse sin hidratación ni diuresis forzada. La creatinina sérica aumenta en un 6% de los pacientes, el nitrógeno ureico sanguíneo en un 14% y el ácido úrico en un 5% de ellos. Habitualmente estas elevaciones son leves y, aproximadamente en la mitad de los pacientes, reversibles.

La depuración de creatinina ha demostrado ser el indicador más sensible de la función renal en los pacientes que reciben Carboplatino. El 27% de los pacientes con un valor basal  $\geq 60$  ml/min experimentan una reducción de la depuración de creatinina durante el tratamiento.

En pacientes con depuración de creatinina  $\geq 60$  ml/min que reciben Carboplatino a dosis de 300 a 500 mg/m<sup>2</sup>, las concentraciones plasmáticas de del medicamento disminuyen siguiendo una curva bifásica con una media de t<sub>1/2</sub> alfa y beta de 1,6 h y 3,0 h, respectivamente. Los pacientes con depuración de creatinina  $\geq 60$  ml/min excretan el 70% de la dosis de carboplatino en la orina, la mayor parte en un periodo aproximado de 12 a 16 h. Todo el platino de la orina de 24 h es carboplatino, y sólo se elimina del 3 al 5% de la dosis entre las 24 y 96 horas.

En los pacientes con depuración de creatinina  $<60$  ml/min, tanto la depuración renal como la depuración corporal total de carboplatino disminuyen. Por lo tanto, las dosis de Carboplatino deben reducirse en pacientes con depuración de creatinina  $<60$  ml/min.

Los pacientes con depuración de creatinina  $< 60$  ml/min presentan un mayor riesgo de mielosupresión grave. La frecuencia de leucopenia, neutropenia y trombocitopenia graves se ha mantenido alrededor del 25% administrando las siguientes dosis recomendadas

Carboplatino 250 mg/m<sup>2</sup> I.V. el día 1 en los pacientes con depuración de creatinina basal de 41-59 ml/min.

Carboplatino 200 mg/m<sup>2</sup> I.V. el día 1 en los pacientes con depuración de creatinina basal de 16-40 ml/min.

No existen datos sobre el uso de Carboplatino en pacientes con depuración de creatinina  $\leq 15$  ml/min que permitan recomendar una pauta de dosificación.

La pautas de dosificación antes mencionada se aplica al primer ciclo de tratamiento. Los ciclos posteriores deben ajustarse según la tolerancia del paciente y el grado de mielosupresión.

A pesar de que el carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, el tratamiento concomitante con aminoglucósidos ha producido episodios de

incremento de toxicidad renal y auditiva, y se han comunicado pérdidas significativas de audición en pacientes pediátricos cuando se administró a dosis superiores a las recomendadas y en combinación con otros agentes ototóxicos, por lo que no se recomienda la administración de Carboplatino con estos antibióticos

Dosis elevadas de Carboplatino ( $\geq 5$  veces la dosis recomendada como agente único) han producido alteraciones graves de las funciones hepática y renal.

La administración simultánea con MESNA puede inactivar a los compuestos derivados del platino

Se ha comunicado la aparición de neoplasias secundarias con la terapia de combinación.

No existe antídoto conocido para la sobredosificación por Carboplatino. Cabe esperar que las primeras complicaciones derivadas de la sobredosificación estén relacionadas con la mielosupresión, así como con la alteración de las funciones hepática y renal. Se ha reportado pérdida de visión con la administración de dosis superiores a las recomendadas de Carboplatino.

Los mecanismos de resistencia incluyen disminución en la acumulación intracelular, por mecanismos de membrana aun pobremente descritos que incluyen aumento de grupos sulfhidrilo a nivel intracelular, tales como el glutatión, aumento en la reparación del ADN y disminución en las vías de respuesta a la apoptosis.

## **Vincristina**

El sulfato de Vincristina es un fármaco antineoplásico semisintético, que pertenece al grupo de los alcaloides de la Vinca. Deriva de la planta *Catharanthus roseus.*, tiene un peso molecular de 923.0, es sensible a la luz y

debe ser almacenado entre 2 y 8°C., aunque es estable a temperatura ambiente por lo menos un mes.

Después de su administración a dosis estándar en bolo, las concentraciones plasmáticas máximas van de 0.1 a 0.5 µM. La disposición en el plasma es trifásica, con una vida media alfa menor a 5 minutos, una vida media beta de 55 minutos y una vida media gama de 23 a 85 horas. Su volumen de distribución es de 8.4 a 3.2 L/kg. Se liga en un 50 a 75% a las proteínas plasmáticas. Su metabolismo primario ocurre en el hígado y se excreta principalmente en las heces y en menor cantidad en la orina. La vida media inicial es menor a 5 minutos, con una vida media terminal de una hora. El fármaco penetra el sistema Nervioso Central rápidamente después de una inyección intravenosa y se pueden mantener concentraciones en Líquido Ceforraquídeo (LCR), superiores a 1 nM por más de 72 hrs, estas concentraciones son 20 a 30 veces menores que las concentraciones plasmáticas después de la administración IV.

A nivel celular, la Vincristina se une a los dímeros de tubulina, necesarios para la formación del huso mitótico, dando lugar a detención en metafase de las células en división. Debido a que los microtúbulos participan en muchas funciones no mitóticas como la quimiotaxis, transporte intracelular, procesos secretorios y transmisión de señales por receptores, este medicamento puede afectar a células neoplásicas y no neoplásicas en las fases G1 y S del ciclo celular además de la mitosis.

La Vincristina constituye el agente más ampliamente usado en Oncología Pediátrica.

La dosis recomendada es de 1.5 mg/m<sup>2</sup> ó 0.05 mg/kg/día en inyección intravenosa, con una dosis máxima de 2 mg. La Vincristina ocasiona la muerte cuando es administrada por vía intratecal.

La neurotoxicidad periférica es la principal toxicidad de este medicamento y es limitante de dosis. Es acumulativa y su severidad está relacionada con la dosis

total y la duración del tratamiento. Se manifiesta inicialmente como disfunción simétrica sensorial y parestesias, seguida de dolor neurítico, pérdida de los reflejos osteotendinosos profundos, ataxia, disfunción motora caracterizada por pie péndulo, muñeca péndula, paresias y parálisis que se puede desarrollar con tratamiento prolongado. Estos signos pueden persistir durante meses después de suspendido el medicamento. La disfunción motora grave es por lo general irreversible o muy poco reversible. Los pacientes también pueden referir dolor óseo, lumbar o de las extremidades. La neuropatía puede manifestarse después de dosis acumuladas de 5 a 6 mg y ser severa después de dosis acumuladas de 15 a 20 mg.

Debido a su metabolismo hepático, es necesario hacer ajustes de dosis de acuerdo con los niveles séricos de bilirrubinas y transaminasas.

Bilirrubina (mg/dl)	TGO (UI/L)	Vincristina
<1.5	<60	100%
1.5-3.0	60-180	50%
3.1-5.0	>180	Suspender
>5.0		Suspender

La Resistencia a Vincristina puede deberse a sobreexpresión del gen MDR1 y su producto la glucoproteína p170. La resistencia puede también deberse a mutaciones en la tubulina.

### **Programa de Quimioterapia**

Ambos esquemas (ICE-Temo y CBP-VCR) pueden aplicarse pre o postrradiación, dependiendo de la edad (mayor o menor de 30 meses), tamaño del residual (mayor o menor de 3 cm) o localización (tallo cerebral u otro sitio no resecable).

### Quimioterapia prerradiación

Se administran 2 ciclos iniciales y se evalúa la respuesta con imágenes de Resonancia Magnética, si la respuesta fuera completa, o en caso de progresión, se inicia radioterapia en este momento. Si hay respuesta parcial o enfermedad estable se dan 2 ciclos más y se evalúa respuesta nuevamente antes de iniciar radioterapia (después del 4º ciclo).

### Quimioterapia postrradiación

Se administra quimioterapia con el mismo esquema al terminar radioterapia, por 5 a 9 ciclos, dependiendo del esquema y número administrado de quimioterapia prerradiación.

En los casos de Astrocitomas de Alto Grado y de Tallo Cerebral la continuación de quimioterapia postrradiación con el mismo esquema **sólo está justificada** cuando se demostró respuesta a quimioterapia prerradiación o cuando se mantiene al menos enfermedad estable y el paciente tiene un Karnofsky o Lansky superior o igual a 50.

## **CRITERIOS DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA**

**Respuesta Completa (RC):** no hay tumor residual, incluye a todos los pacientes con mejoría o estado neurológico estable que tenían tumor medible antes de iniciar el tratamiento adicional, pero que muestran evidencia de desaparición completa del tumor y ninguna evidencia nueva de recurrencia. Esta definición incluye la desaparición de las células tumorales del líquido cefalorraquídeo cuando estaban presentes al diagnóstico.

**Respuesta Parcial (RP):** incluye a todos los pacientes con mejoría o estado neurológico estable que tenían tumor medible antes de iniciar el tratamiento adicional, pero que muestran evidencia de disminución del 50% o más del diámetro máximo medible o que tienen una disminución del 50% o más en el número de células tumorales en el líquido cefalorraquídeo, sin alcanzar remisión completa.

**Enfermedad Estable (EE):** incluye a todos los pacientes con tumor medible antes de iniciar el tratamiento adicional, pero cuyos tumores muestran una disminución menor del 50%, han permanecido sin cambios o que han crecido menos del 25% en su diámetro máximo medible, o cuyo número de células tumorales en el líquido cefalorraquídeo ha disminuido en menos del 50% o incrementado menos del 25% de el número original.

**Enfermedad Progresiva (EP):** incluye a todos los pacientes con tumor medible antes de iniciar el tratamiento adicional, pero cuyos tumores han crecido 25% o más en su diámetro máximo medible o cuyas células tumorales en líquido cefalorraquídeo aumentaron en 25% o más.

## **PROFILAXIS**

### **I. Para Pneumocystis jiroveci**

Se recomienda el empleo de trimetoprim/sulfametoxazol (5 mg/kg/día vía oral dividido en dos dosis), del inicio de la quimioterapia a dos meses después de suspendida.

**II. Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos:** se recomienda sólo para el esquema ICE-Temozolamida, iniciando 24 horas después de la última dosis de temozolamida y hasta que la cuenta de neutrófilos absolutos (neutrófilos+bandas) sea mayor de 1000/ul.



## SEGUIMIENTO DESPUÉS DE TERMINAR TRATAMIENTO

Tiempo planeado	Fecha	Exámenes
al concluir tratamiento		1,2,3,4,5,6,7, 8
3 meses		1,2,6,7
6 meses		1,2,4,5,6,7
9 meses		1,2,6,7
12 meses		1,2,4,5,6,7,8
18 meses		1,2,4,6,
2 años		1,2,4,6, 8
30 meses		1,2,4,6
3 años		1,2,4,5,8
42 meses		1,2,4
4 años		1,2,5,8
54 meses		1,2,4
5 años		1,2,4,8
6 años		1,2,4
7 años		1,2,4,8
8 años		1,2,4
9 años		1,2,4
10 años		1,2,4,8

- 1: Exámen físico incluyendo exploración neurológica.
- 2: Estudios de imagen del tumor primario y de todos los sitios de metástasis 3:
3. Resonancia Magnética de Medula Espinal adicional (sólo en tumores de alto grado.
- 4: Evaluación Endócrina (particularmente en casos con tumores de la región hipotálamo/hipofisaria o en aquellos pacientes en quienes la radioterapia haya abarcado esta zona): interrogar datos de diabetes insípida, medir peso-talla y graficar en curvas de crecimiento, explorar tiroides y realizar determinación de TSH, tiroxina, Na y K. Medir LH y FSH si el paciente es mayor de 11 años
- 5: audiometría
- 6: Examen general de orina, determinación de creatinina, Ca, fósforo en suero
7. BHC (biometría hemática completa)
8. Evaluación del estado cognoscitivo (conveniente)

## TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS  
(para el expediente clínico)

**Nombre:**  
**Edad:**  
**Sexo:**  
**Fecha de ingreso:**  
**Diagnóstico:**  
**Hospital:**  
**Registro:**

### 1. Antecedentes de importancia

Neurofibromatosis  Esclerosis Tuberosa  síndrome de Von-Hippel Lindau   
síndrome Li-Fraumeni  síndrome de Turcot   
Otros

---

---

---

### 2. Cuadro Clínico

Tiempo de Evolución de los Síntomas \_\_\_\_\_

Cefalea  Vómito  alteraciones en la marcha  alteraciones visuales   
Alteraciones auditivas  cambios de conducta  crisis convulsivas   
Disminución en la sensibilidad  Disminución en la fuerza muscular   
Otros

---

---

---

### 3. Exploración Física

Perimetro cefálico \_\_\_\_\_

Pares craneales \_\_\_\_\_

Marcha \_\_\_\_\_

Sensibilidad y función neuromuscular

\_\_\_\_\_

Cerebelo-vestibular

\_\_\_\_\_

Reflejos osteotendinosos

\_\_\_\_\_

Fondo de ojo \_\_\_\_\_

Glasgow \_\_\_\_\_

Otros Hallazgos relevantes

---

---

---

4. **Karnofsky** \_\_\_\_\_ **Lansky** (menores de 3 años) \_\_\_\_\_

5. **Evaluación preoperatoria**

TC de cráneo  RM de cráneo  RM de médula Espinal

6. **Sitio Primario:**

---

7. **Exámenes de Laboratorio** BH  PFR  PFH  ES

8. **Extensión de la Resección** (Juicio quirúrgico)

Completa  Parcial  \_\_\_\_\_% Sólo Biopsia

9. **Diagnóstico histopatológico (de acuerdo con clasificación 2007 de la OMS)**

---

10. **Estudio de imagen postoperatorio** (del sitio primario) Sí  No

TC de cráneo  RM de cráneo  RM de médula Espinal

Extensión de la Resección (Juicio radiográfico)

Completa  Parcial  \_\_\_\_\_% mínimo cambio

11. **Categoría :**

I  II  III  IV

Electroencefalograma

Audiometría

Otros Estudios  (especificar) \_\_\_\_\_

Hallazgos anormales:

---

---

---

---

12. **Metástasis:** Sí  No

Hemisferios cerebrales  médula espinal  leptomeninges

Otros sitios  (especificar) \_\_\_\_\_

**13. Comorbilidad antes de iniciar Tratamiento**

Sí

No

Especificar \_\_\_\_\_

**14. Tratamiento**

cirugía

radioterapia

quimioterapia  esquema: \_\_\_\_\_

Quimioterapia Prerradiación  No de ciclos administrados: \_\_\_\_\_

Respuesta a quimioterapia prerradiación

Completa  Parcial  Enfermedad Estable  Enfermedad Progresiva

Radioterapia Postoperatoria

Volumen: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Fracciones: \_\_\_\_\_

Dosis por fracción \_\_\_\_\_

Respuesta a radioterapia (si había tumor medible) \_\_\_\_\_

Quimioterapia Postradiación  No de ciclos administrados: \_\_\_\_\_

Respuesta a quimioterapia postradiación (si había tumor medible)

**15. Recaída**  Fecha \_\_\_\_\_

**16. Defunción**  Fecha \_\_\_\_\_

Causa: Toxicidad a quimioterapia  Progresión  Otra \_\_\_\_\_

---

**Nombre y Firma del Médico Responsable**

## REFERENCIAS

1. Rilliet B, Vernet O. Gliomas in children: a review. *Childs Nerv Syst.* 2000;16:735-41
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114:97–109
3. van den Hauwe L, Parizel PM, Martin JJ, et al. Postmortem MRI of the brain with neuropathological correlation. *Neuroradiology.* 1995; 37:343-349.
4. Gnekow AK. Recommendations of the brain tumor subcommittee for the reporting of trials. *Medical and Pediatric Oncology.* 1997; 24:104 -108
5. Lansky SB, List MA, Lansky LL, et al. The Measurement of Performance in Childhood Cancer Patients. *Cancer* 1987; 60: 1651-1656
6. Pencalet P, Maixner W, Sainte-Rose C. Benign cerebellar astrocytomas in children. *J Neurosurg.* 1999; 90:265-73.
7. Opocher E, Kremer LC, Da Dalt L, et al. Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2006;42:1807-16
8. Bouffet E, Pierre-Kahan A, Marchal JC, et al. Prognostic factors in pediatric spinal cord astrocytoma. *Cancer* 1998; 83:2391-9.
9. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of

malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. *J Neurosurg.* 1998; 89: 52-59.

10. Leibel SA, Sheline GE, Wara WM, et al. The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. *Cancer.* 1975; 35: 1551-1557.
11. Mishra KK, Puri DR, Missett BT, et al. The role of up-front radiation therapy for incompletely resected pediatric WHO grade II low-grade gliomas. *Neuro-Oncology* 2006; 8, 166–174.
12. Leibel SA, Sheline GE, Wara WM, et al. The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. *Cancer.* 1975; 35: 1551-1557.
13. Sheline GE. Radiotherapy for high grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 18: 793-803.
14. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery JT. Glioblastoma multiforme in children. *J Neurosurg.* 1976; 44: 442-448.
15. Marchese MJ, Chang CH. Malignant astrocytic gliomas in children. *Cancer.* 1990; 65: 2771-2778.
16. Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol.* 1989; 7: 165-177.
17. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1995;13:112-23

18. MacDonald TJ, Arenson EB, Ater J, et al. Phase II study of high-dose chemotherapy before radiation in children with newly diagnosed high-grade astrocytoma. *Cancer* 2005; 104:2862-2871.
19. Donson AM, Addo-Yobo SO, Handler MH, et al. MGMT Promoter Methylation Correlates With Survival Benefit and Sensitivity to Temozolomide in Pediatric Glioblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:403–407
20. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH. Phase II Trial of Temozolomide in Patients with Progressive Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:646-651.
21. Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro-Oncology* 2007; 9, 161–168.
22. Broniscer A, Iacono L, Chintagumpala M. Role of Temozolomide after Radiotherapy for Newly Diagnosed Diffuse Brainstem Glioma in Children. Results of a Multiinstitutional Study (SJHG-98). *Cancer* 2005; 103:133–9.
23. Giorgio Perilongo. Considerations on the role of chemotherapy and modern radiotherapy in the treatment of childhood low grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology* 2005; 75: 301–307
24. Giuseppe Luigi Banna Æ Daniela Bettio Æ Marta Scorsetti. Administration of temozolomide during and after radiotherapy for newly diagnosed high-grade gliomas excluding glioblastoma multiforme.. *J Neurooncol* 2007; 81:323–325
25. Gonzalez J and Gilbert MR. Treatment of astrocytomas. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:632–638.

26. Finlay JL and Zacharoulis S. The treatment of high grade gliomas and diffuse intrinsic pontine tumors of childhood and adolescence: a historical and futuristic perspective. *Journal of Neuro-Oncology* 2005; 75: 253–266



## ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO

DIAS	1	2	3	4	5	6	
Ifosfamida**	↑	↑	↑				2.0 g/m <sup>2</sup> /día
Carboplatino	▣						450 mg/m <sup>2</sup> /día
Etopósido	● ↓	● ↓	● ↓				100 mg/m <sup>2</sup> /día
Temozolamida	■	■	■	■	■		200 mg/m <sup>2</sup> /día
FEC-G***						↓	5 ug/Kg/día

Repetir cada 3 semanas por 12 ciclos\* (siempre y cuando se mantenga enfermedad estable)

\* Si se obtuvo resección completa La Radioterapia se administra después de la cirugía.

\*\* Debe administrarse con MESNA al 100% de la dosis de Ifosfamida

\*\*\*Inicia 24 hrs después de la última dosis de quimioterapia y se aplica por 7 a 10 días o hasta que la cuenta de neutrófilos sea >1000

Si la resección no fue completa y el residual es grande, se da quimioterapia prerradiación y la radioterapia se administra después del 2º ciclo en caso de progesión v después del 4º ciclo si hav buena respuesta clínica o por imagen

## ASTROCITOMAS DE BAJO GRADO (NO TALLO CEREBRAL)\*

DIAS	1	2	
Carboplatino	▣	▣	350 mg/m <sup>2</sup> /día
Vincristina	● ↓		1.5 mg/m <sup>2</sup> /día (semanal x 3)

Repetir cada 3 semanas por 9 ciclos (siempre y cuando se mantenga enfermedad estable)

\*La Radioterapia se administra después del 2º ciclo en caso de progresión y después del 4º ciclo si hay buena respuesta clínica o por imagen

## ASTROCITOMAS DE TALLO CEREBRAL

DIAS	1	2	3	4	5	6	
Dexametasona*	↑-----↑						
Ifosfamida**	↑	↑	↑				2.0 g/m <sup>2</sup> /día
Carboplatino	▣						450 mg/m <sup>2</sup> /ida
Etopósido	● ↓	● ↓	● ↓				100 mg/m <sup>2</sup> /día
Temozolamida	■	■	■	■	■		200 mg/m <sup>2</sup> /día
FEC-G***						↓	5 ug/Kg/día

Repetir cada 3 semanas por 12 ciclos (siempre y cuando se mantenga enfermedad estable)

\* La Dexametasona se emplea por 48 a 72 hrs en los casos en que el paciente se presente con Karnofsky bajo y se demuestre edema peritumoral. Si persiste Karnofsky bajo una vez resuelto el edema, no se considera al paciente como candidato a quimioterapia

\*\* Debe administrarse con MESNA al 100% de la dosis de Ifosfamida

\*\*\* Inicia 24 hrs después de la última dosis de quimioterapia y se aplica por 7 a 10 días o hasta que la cuenta de neutrófilos sea >1000

La Radioterapia se administra después del 2º ciclo en caso de progresión y después del 4º ciclo si hay buena respuesta clínica o por imagen

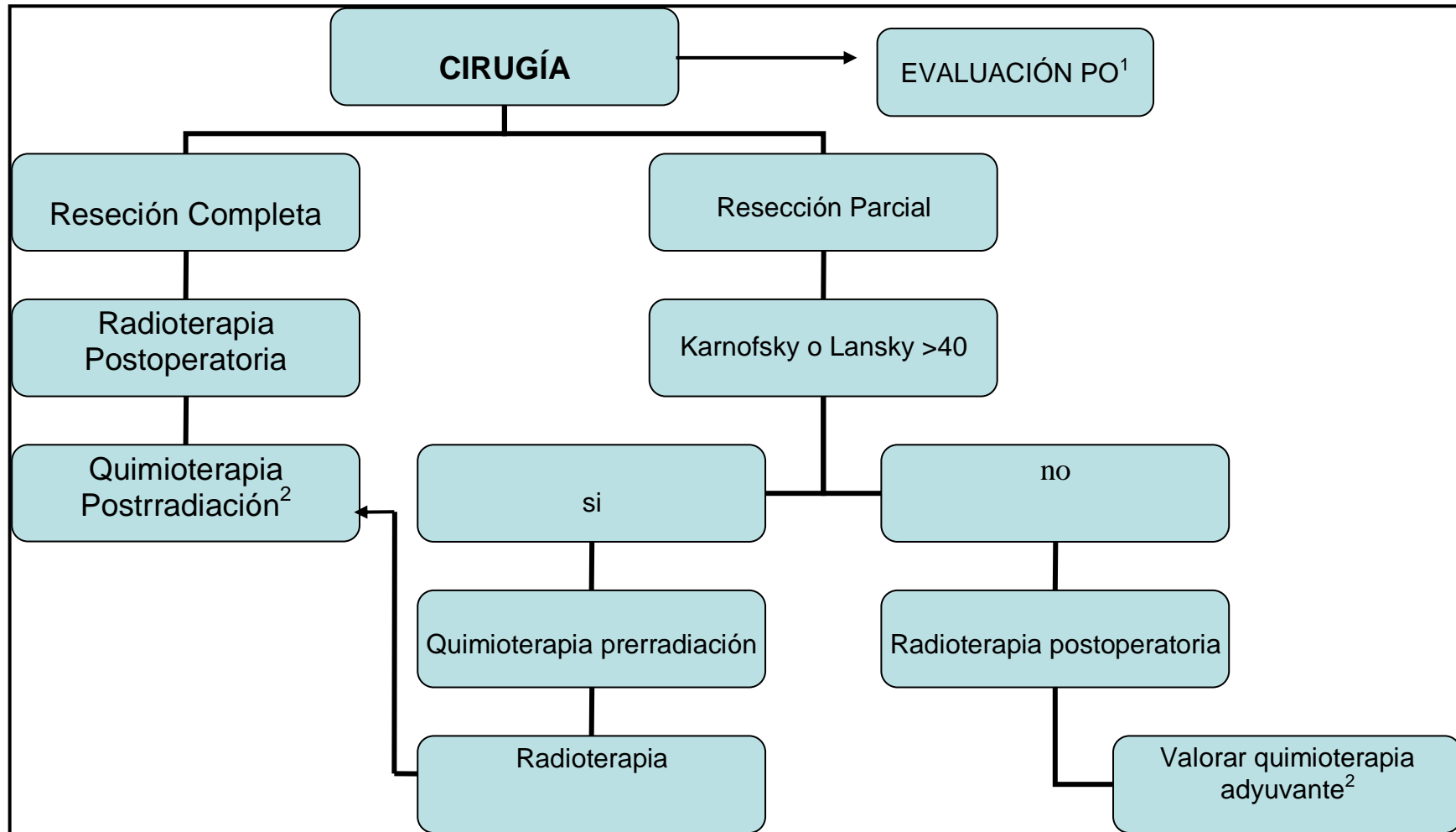
## ASTROCITOMAS DE VÍA ÓPTICA

DIAS	1	2	
Carboplatino	▣	▣	350 mg/m <sup>2</sup> /día
Vincristina	● ↓		1.5 mg/m <sup>2</sup> /día (semanal x 3)

Repetir cada 3 semanas por 9 ciclos (siempre y cuando se mantenga enfermedad estable)

\*La Radioterapia se administra sólo en caso de progresión y en general no está indicada en casos de Neurofibromatosis tipo 1)

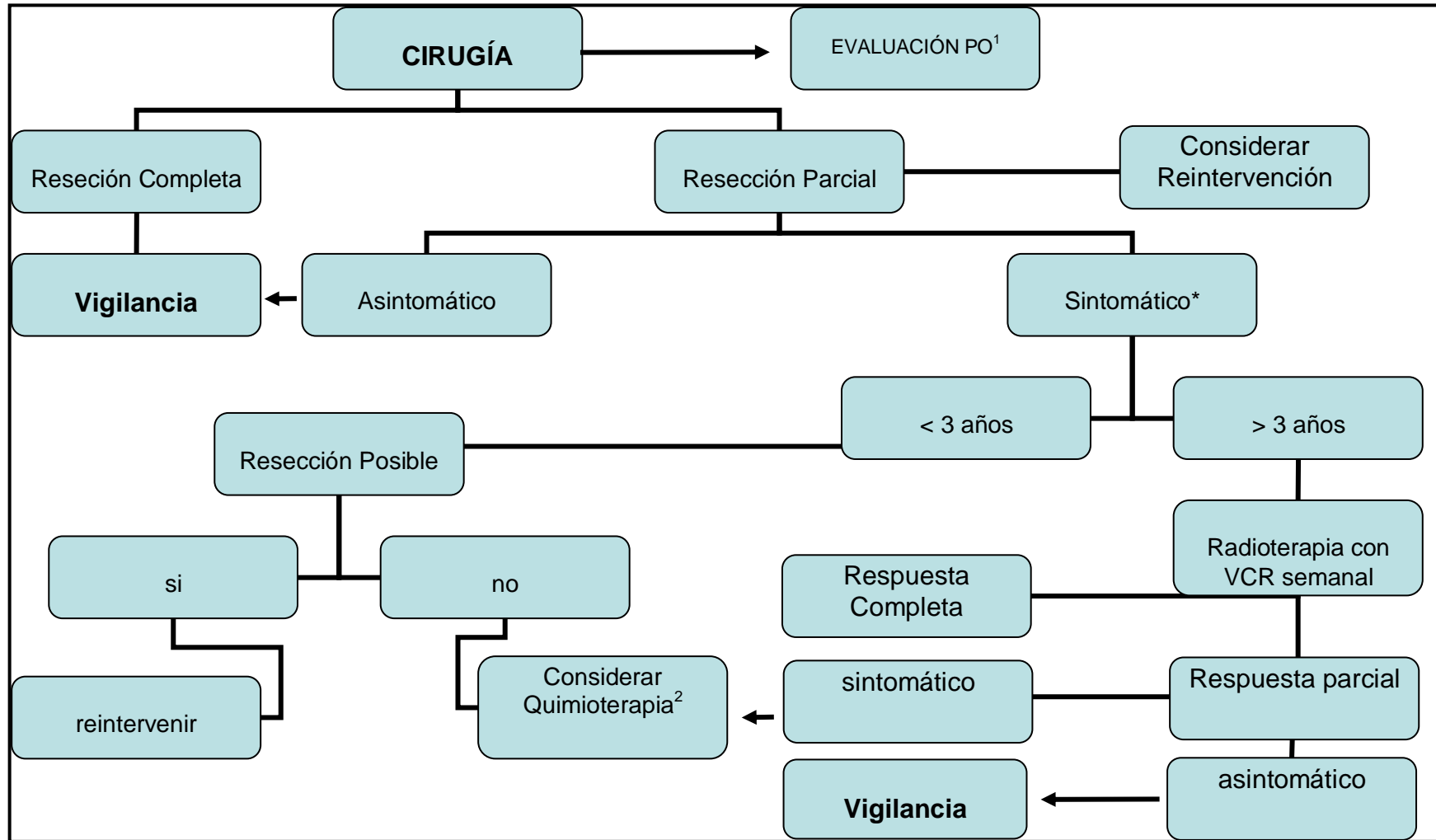
# ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO



<sup>1</sup> RMN con espectroscopia o TAC en las primeras 24 hrs del postoperatorio (siempre y cuando sea posible), EEG

<sup>2</sup> ver esquema para Astrocitomas de alto grado

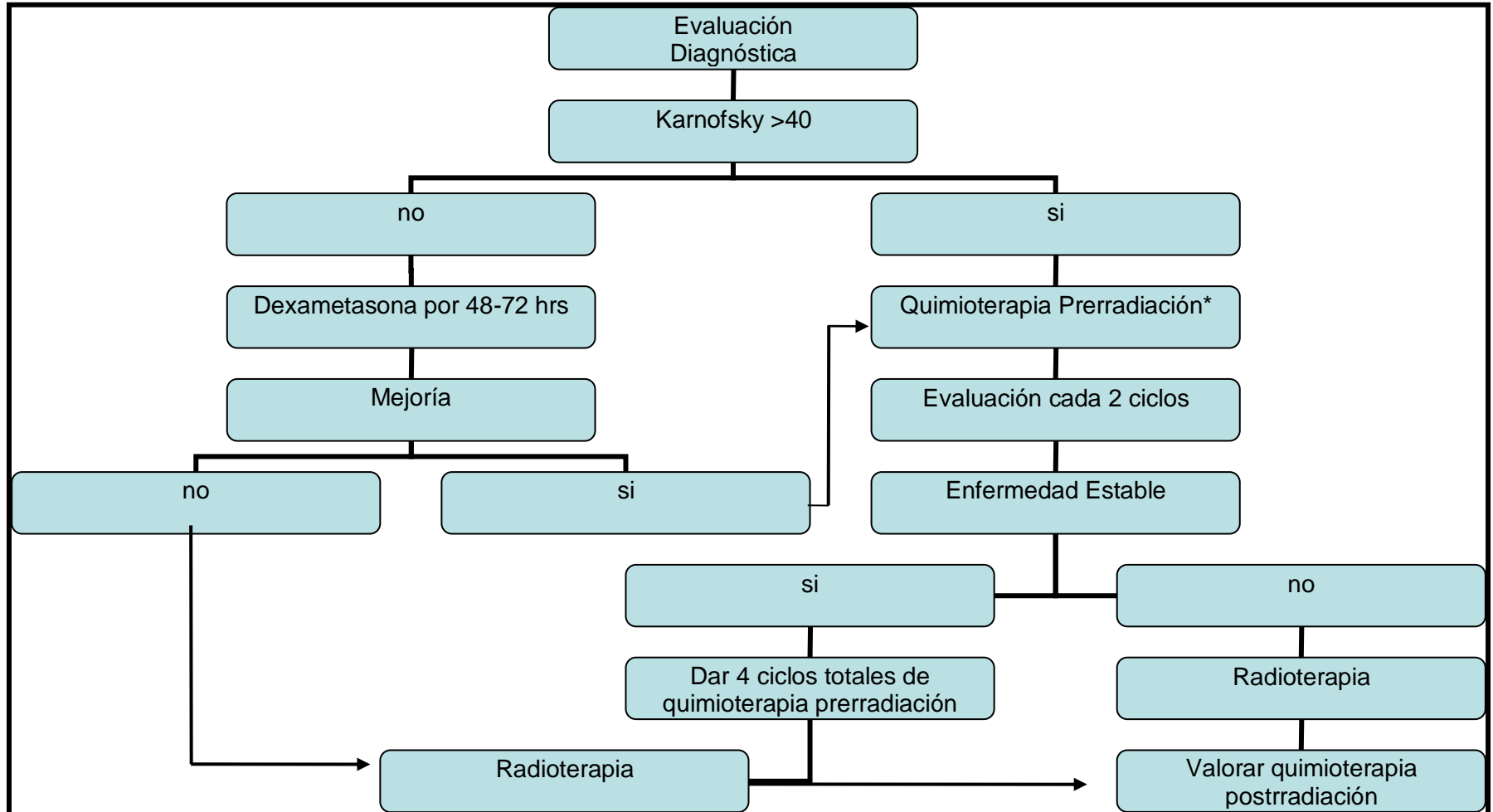
# ASTROCITOMAS DE BAJO GRADO



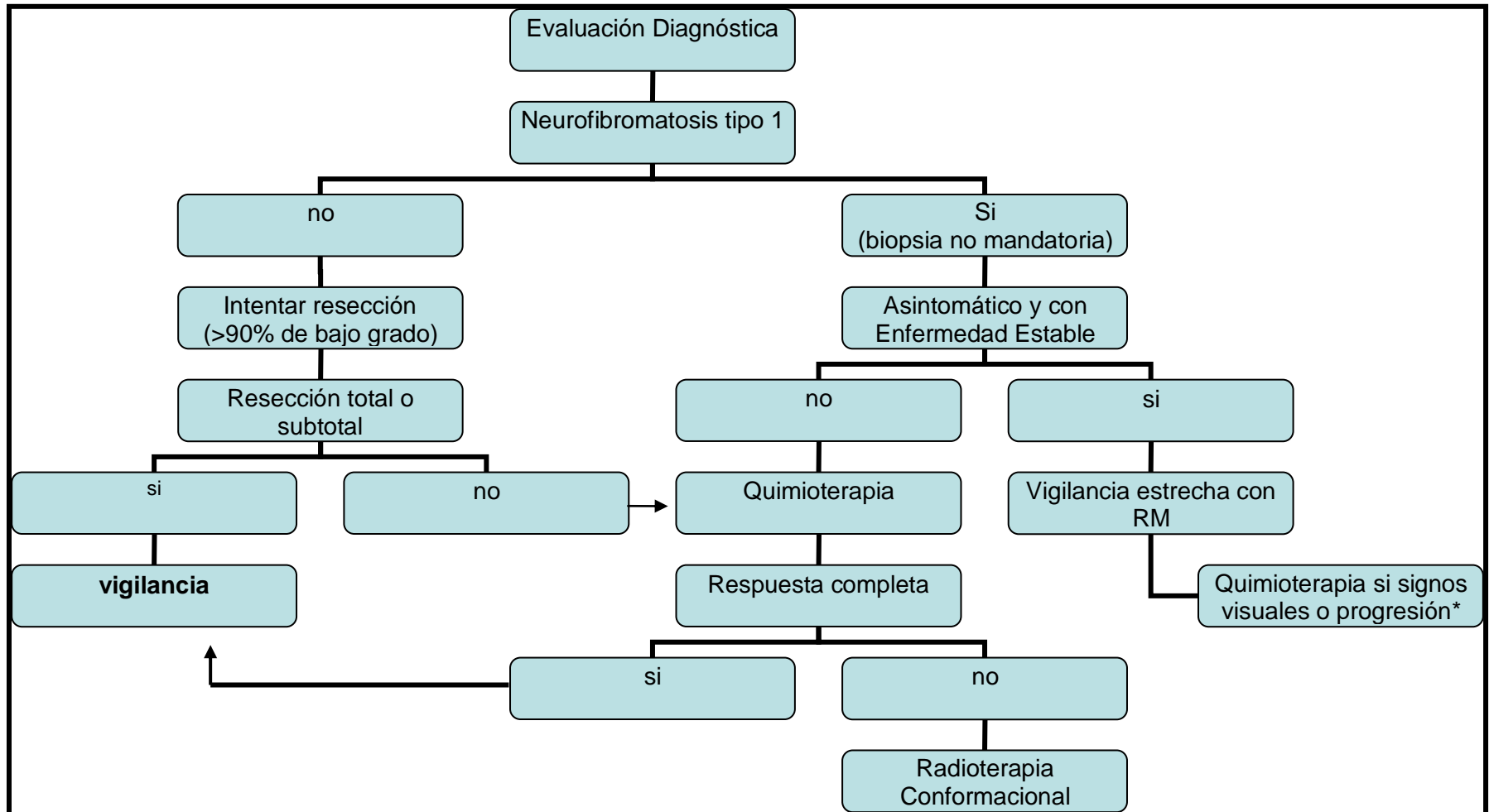
<sup>1</sup> RMN con espectroscopia o TAC en las primeras 24 hrs del postoperatorio (siempre y cuando sea posible), EEG

<sup>2</sup> ver esquema para Astrocitomas de bajo grado

# ASTROCITOMAS DE TALLO CEREBRAL



# ASTROCITOMAS DE VIA ÓPTICA



\* ver esquema para Astrocytomas de vía óptica



# ASTROCITOMAS MEDULARES

