

A. Benito Bernal, M. Villa Alcázar,
M.A. Díaz Pérez, L. Madero López

An Esp Pediatr 1997;47:647-650.

Meduloblastoma cerebeloso de alto riesgo: Utilización de altas dosis de quimioterapia

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen la segunda causa de cáncer en la infancia, siendo el más frecuente de ellos el meduloblastoma cerebeloso (10-20% del global)⁽¹⁾. Es característico de este tumor la posibilidad de recidiva local y la diseminación a través del líquido cefalorraquídeo. A pesar de la combinación de diferentes modalidades terapéuticas (cirugía, radioterapia, quimioterapia) los resultados en este grupo de pacientes no son aún totalmente favorables^(1,2). Para el control de la enfermedad local es fundamental, después de la cirugía, la radioterapia. Sin embargo, la indicación de ésta es controvertida en los pacientes menores de 3 años de edad, puesto que en estas edades tiene una alta incidencia de secuelas tardías^(1,3). Diversos grupos han realizado diferentes protocolos de quimioterapia, siendo la principal limitación de estos tratamientos la de alcanzar niveles farmacológicos adecuados en líquido cefalorraquídeo (LCR) para garantizar su eficacia antitumoral a las dosis empleadas habitualmente, limitadas por su toxicidad fundamentalmente hematológica⁽⁴⁻¹⁰⁾.

Por ello, en este grupo de pacientes, así como en aquellos que presentan enfermedad diseminada se han ensayado tratamientos con altas dosis de quimioterapia⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Los resultados de los distintos grupos terapéuticos son variables y están aún por contrastar⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Presentamos el caso de un paciente con un meduloblastoma cerebeloso de alto riesgo en el que la combinación de cirugía, altas dosis de quimioterapia y radioterapia resultó eficaz.

Caso clínico

Varón de 5 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que presentaba cefalea occipital de dos meses de evolución acompañada de postura antiálgica de la cabeza sin ninguna otra sintomatología acompañante. La exploración neurológica no revelaba focalidad ni signos de hipertensión intracraneal. En la TAC cerebral se objetivó un proceso expansivo cerebeloso vermiano, con efecto masa aunque sin oclusión del IV ventrículo (Fig. 1). Se procedió a la resección quirúrgica

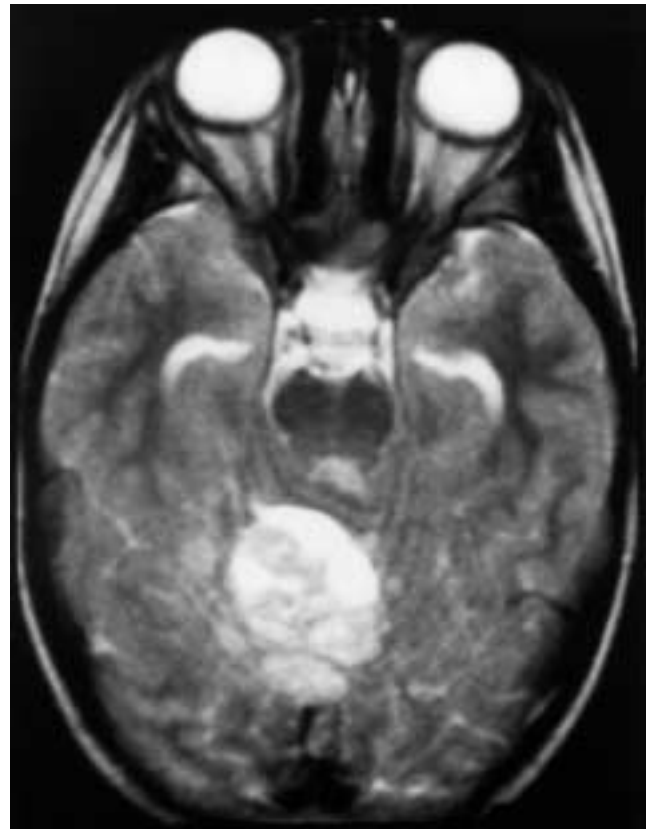


Figura 1. Tumor al diagnóstico (TAC).

de dicha masa mediante craniotomía de la fosa posterior, consiguiéndose la exéresis macroscópicamente radical de la misma. El diagnóstico anatomopatológico fue el de meduloblastoma cerebeloso clásico.

Al cabo de un mes de la cirugía y previo a la radioterapia, se realizó una RMN de control en la que se observó una siembra metastásica múltiple con afectación de fosa posterior y perimedular. El LCR presentaba células de aspecto embrionario de carácter tumoral. Encontrándose el paciente en esta situación de su enfermedad, se indicó el tratamiento con altas dosis de quimioterapia y soporte celular con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

Al ingreso en nuestra Unidad para realizar dicho procedimiento, el paciente comenzó con un cuadro de vómitos sin otros

Hospital Niño Jesús. Sección de Oncología Pediátrica.
Unidad de Trasplante de Médula Osea. Madrid.

Correspondencia: Dr. Luis Madero. Hospital Niño Jesús. Sección de Oncología
Pediátrica. Unidad de Trasplante de Médula Osea.

Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido: Febrero 1997

Aceptado: Mayo 1997

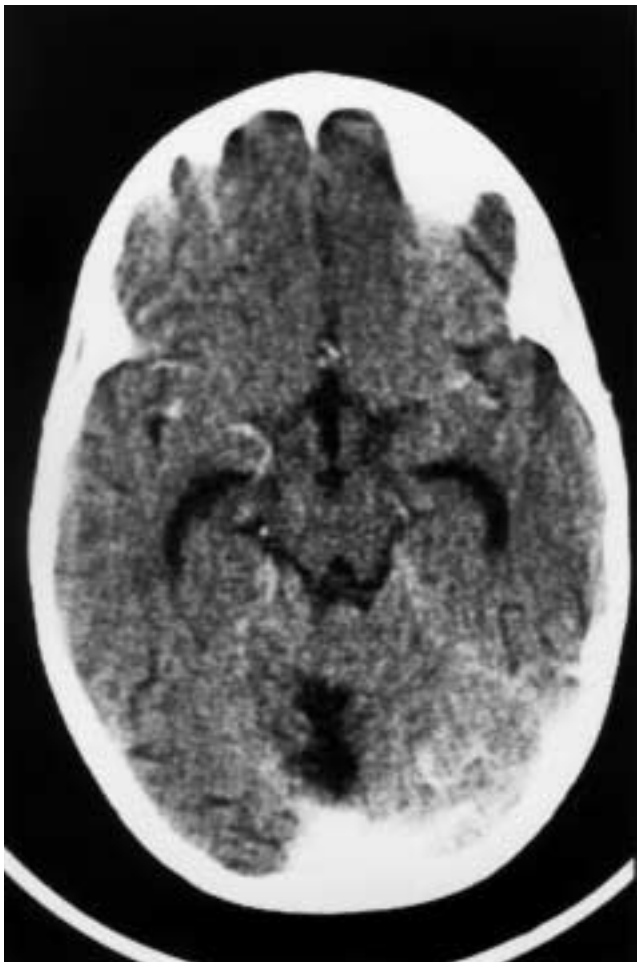


Figura 2. Remisión de la enfermedad local post-TASPE (TAC).



Figura 3. Persistencia de afectación medular post-TASPE (RMN).

signos de hipertensión intracraneal. A la exploración el niño se encontraba consciente y orientado, las pupilas eran isocóricas y normorreactivas y la exploración de los pares craneales y el fondo de ojo era normal. Presentaba fuerza conservada en los cuatro miembros, ROT normales y RCP flexor, sin existir alteración de esfínteres, ataxia, dismetría ni temblor. El Romberg era negativo. El resto de la exploración por aparatos era normal. En la TAC craneal se encontró una imagen compatible con recidiva tumoral local, ocupando el IV ventrículo, sin hallazgos de hipertensión intracraneal y con múltiples nódulos metastásicos en ambos hemisferios cerebelosos.

Se procedió a la recogida de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, movilizándolo previamente al paciente con filgrastim (G-CSF) subcutáneo durante cuatro días, a dosis de $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Se realizó el procedimiento de leucoaféresis al 5º día mediante un separador celular de flujo continuo. El producto obtenido contenía, en un volumen total de 360 ml, $12 \cdot 63 \times 10^8$ CMN y $14 \cdot 6 \times 10^6$ CD34⁺ por kg del paciente y fue criopreservado a -196°C en DMSO al 20% hasta su infusión.

Se acondicionó al enfermo con busulfán a dosis de $150 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ durante cuatro días y thiotepa a dosis de $300 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ durante tres días, administrándose profilaxis de neumonía intersticial ($8 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ de trimetoprima oral) y de enfermedad venoclusiva hepática ($100 \text{ U}/\text{kg}/\text{día}$ de heparina en infusión i.v. continua) hasta el día previo a la infusión. Esta se realizó tras descongelación rápida del producto a 37°C . Durante el período de neutropenia presentó un episodio de sepsis asociada al catéter en el que se documentó *Staphylococcus aureus* y una mucositis oral grado II, sin asociar toxicidad hepática ni cutánea. El injerto leucocitario (neutrófilos totales $> 0 \cdot 5 \times 10^9/\text{L}$) y el injerto plaquetario ($> 20 \times 10^9/\text{L}$) se objetivó en los días +8 y +9 respectivamente.

Posteriormente al trasplante, en la TAC no se visualizaron lesiones en la fosa posterior ni captación patológica de contraste en los hemisferios cerebelosos (Fig 2), mientras que en la RMN se observaba un discreto realce en región dorsal posterolateral izquierda del cono medular, donde previamente existía un nódulo metastásico leptomeníngeo, lo cual fue interpretado como remisión parcial de la metástasis subaracnoidea a dicho nivel (Fig.



Figura 4. Remisión medular completa postradioterapia (RMN).

3).

El paciente fue sometido a radioterapia durante 6 semanas, irradiando todo el sistema nervioso central, incluyendo todas las meninges hasta S₂, con sobredosificación de fosa posterior. La dosis holocraneal y del neuroeje administrada fue de 35,2 Gy y la dosis total estimada a nivel de fosa posterior de 53,2 Gy. En la RMN postradioterapia control no existían signos de recidiva local a nivel de fosa posterior ni realces patológicos leptomeníngeos a ningún nivel (Fig. 4), encontrándose el paciente en el momento actual, 24 meses tras el trasplante, asintomático y en remisión completa.

Discusión

El meduloblastoma cerebeloso es un tumor embrionario de alta malignidad propio de la infancia y de adultos jóvenes que tiende a invadir localmente y a producir metástasis subaracnoideas a través del líquido cefalorraquídeo^(1,3). La mayor parte de las recidivas aparecen en los primeros 3 años después del diagnóstico, generalmente a nivel de fosa posterior. La principal causa de fallo de tratamiento es la incapacidad de controlar

la enfermedad local primaria⁽¹⁾.

Es un tumor muy radiosensible, por lo que la radioterapia es parte fundamental del tratamiento después de la cirugía. Para el control de la enfermedad local se precisa una dosis total de radioterapia de 55 Gy y una dosis holocraneal y de médula espinal de 35 Gy⁽¹⁾. A los 5 años del diagnóstico la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los pacientes de riesgo estándar (estadios T1 y T2 de Chang, LCR negativo para células tumorales, RMN espinal sin alteraciones, histología indiferenciada y edad > de 4 años) tratados con cirugía y radioterapia, es del 60-80%, mientras que en los pacientes de alto riesgo (estadios T3 y T4, LCR positivo, alteraciones en la RMN, focos de diferenciación glial o ependimal y edad < de 4 años) es aproximadamente un 20-40%^(1,3,11). Sin embargo, la radioterapia está muy controvertida en los niños pequeños (< de 3 años), ya que tiene un elevado riesgo de producir secuelas tardías sobre el desarrollo mental y el crecimiento en este grupo de pacientes⁽¹⁾.

Diversos grupos terapéuticos han realizado estudios sobre la eficacia antitumoral de la quimioterapia, empleando fármacos solos o en combinación con otros (carboplatino, thiotepa, VP16, MOPP, 8x1)⁽⁴⁻⁷⁾ en pacientes con enfermedad recurrente o como terapia "sandwich" para diferir la radioterapia en los niños pequeños. En algunos estudios clínicos en fase II ha sido probada la eficacia antitumoral de estos agentes en diferentes tumores cerebrales⁽⁴⁻⁷⁾, aunque aún no existen estudios aleatorizados en fase III que demuestren la ventaja de la quimioterapia adyuvante en la gran mayoría de los tipos histológicos⁽¹¹⁾.

El fallo de la quimioterapia podría justificarse por la dificultad de los fármacos antitumorales para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), ya que ésta limita el paso de moléculas de alto peso molecular, hidrosolubles y polares^(1,3,11). Para otros autores, es posible que la BHE no sea tan crucial en determinar la eficacia de un agente quimioterápico en particular, ya que se encuentra alterada en muchos tumores cerebrales⁽¹⁾. Existirían otros factores de importancia a la hora de determinar la sensibilidad de un tumor específico a la quimioterapia, como son la heterogeneidad histológica de los tumores y su cinética celular (tumores con alto índice mitótico y elevada fracción de crecimiento, como el meduloblastoma, serían más sensibles), administración de la droga, distribución y eliminación de la misma^(1,3).

De acuerdo con estas consideraciones se justifica la aplicación de altas dosis de quimioterapia, al determinar un mejor paso de los fármacos al SNC y conseguir concentraciones eficaces de la droga en el tumor (fármacos con curva dosis-respuesta)⁽¹¹⁾. El busulfán es una droga con capacidad para atravesar la BHE, de modo que a dosis de 600 mg/m² el ratio LCR/plasma es de 1,39^(8,9). Heiderman y cols. han señalado que la thiotepa puede alcanzar unas concentraciones simultáneamente equivalentes en sangre y LCR⁽¹⁰⁾. Se ha demostrado también que otras combinaciones de quimioterápicos con conocidas curvas dosis-respuesta son capaces de alcanzar altas concentraciones en LCR (VP16, thiotepa y BCNU; VP16, thiotepa y carboplatino)^(3,13). La principal limitación de los agentes alquilantes a altas dosis

es su toxicidad medular, que es rescatable con el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La toxicidad extramedular (sobre todo cutánea, neurológica y hepática) es también elevada aunque tolerable y controlable⁽¹¹⁾.

Con la utilización de busulfán y thiotepa a altas dosis en pacientes con diversos tumores del SNC con enfermedad recurrente, Kalifa et al consiguen tasas de respuesta del 26%⁽¹¹⁾. Con el mismo régimen de tratamiento, Hartmann et al encuentran, en un grupo de pacientes < de 3 años en recidiva postquimioterapia que no habían recibido radioterapia, una respuesta del 75%, siendo la SLE a los 9 meses del 60%⁽¹²⁾. Con carboplatino, VP16 y thiotepa, para Dunkel et al la SLE a los 35 meses es del 28,4%⁽¹³⁾. La SLE a los 5 años en pacientes de alto riesgo tratados con cirugía, quimioterapia y radioterapia llegaría de esta forma al 45-50%^(1,3).

La quimioterapia a altas dosis sería de elección en los casos de enfermedad recurrente y en las formas diseminadas al diagnóstico, esto es, en los pacientes de alto riesgo, aunque se precisan estudios con mayor número de enfermos y con seguimientos más largos.

Bibliografía

- 1 Heideman RL, Packer RJ, Albright LA et al. Tumors of the Central Nervous System. En: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 2ª Edición. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993; p633:pp642-652.
- 2 Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton CR. The role of megatherapy with autologous bone marrow rescue in solid tumours of childhood. *Ann Oncol*, 1993; **4**:45-58.
- 3 Lankowsky, P. Central nervous system malignancies. En: Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 2ª edición. Churchill Livingstone Inc., 1995:397-417.
- 4 Gaynon PS, Ettinger LJ, Baum ES et al. Carboplatin in childhood brain tumors. *Cancer*, 1990; **66**:2465-2469.
- 5 Gentet JC, Doz F, Bouffet E et al. Carboplatin and VP 16 in medulloblastoma: a Phase II study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Med Pediatr Oncol*, 1994; **23**:422-427.
- 6 Cangir A, Ragab AH, Steuber P et al. Combination chemotherapy with vincristine, procarbazine, prednisone with or without nitrogen mustard in children with recurrent brain tumors. *Med Pediatr Oncol*, 1984; **12**:1-3.
- 7 Bleyer WA, Millstein J, Balias F et al. Eight drugs in 1 day chemotherapy for brain tumors: a new approach and rationale for preradiation chemotherapy. *Med Pediatr Oncol*, 1983; **11**:213-217.
- 8 Hassan M, Oberg G, Ehrsson H et al. Pharmacokinetics of high-dose busulfan in adults. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989; **36**:525-530.
- 9 Vassal G, Gouyette A, Hartman O et al. Pharmacokinetics of high-dose busulfan in children. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1989; **24**:386-390.
- 10 Heideman RL, Cole de Balis F et al. Phase I at pharmacokinetics evaluation of thiotepa in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepa. *Cancer Res*, 1989; **49**:736-741.
- 11 Kalifa C, Hartmann O, Demeocq F et al. High-dose busulfan and thiotepa with autologous bone marrow transplantation in childhood malignant brain tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant*, 1992; **4**:227-233.
- 12 Hartmann O, Valteau-Couanet D, Dupuis S et al. High dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation in place of cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma. *Med Ped Oncol*, 1995; **25**:251 (Abstract n° O-70).
- 13 Dunkel I, Garvin J, Allen J et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in patients with recurrent medulloblastoma. *Med Ped Oncol*, 1995; **25**:298 (Abstract n° P-77).
- 14 Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E, Doz F. Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant craniospinal irradiation in young children treated for medulloblastoma?. *J Neurooncol*, 1996; **27**:87.
- 15 Cottu PH, Giacchetti S, Mignot L et al. High dose chemotherapy with stem-cell transplantation in a metastatic medulloblastoma in an adult: a case report and review of the literature. *J Neurooncol*, 1993; **18**:19-23.