GOBIERNO FEDERAL

SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Referencia Rápida

Tratamiento de Astrocitoma y Meduloblastoma en Niños y Adolescentes, en Tercer Nivel de Atención

GPC

Guía de Práctica Clínica

Número de Registro ESPACIO PARA SER LLENADO POR CENETEC

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

IMSS

ISSSTE

PEMEX

DIF SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA MÉXICO

ACADEMIA MEXICANA DE CIRUGÍA

Vivir Mejor

Guía de Referencia Rápida

C719 Tumor Maligno del Encéfalo

GPC

Tratamiento de Astrocitoma y Meduloblastoma en Niños y Adolescentes, en Tercer Nivel de Atención

ISBN en trámite

DEFINICIÓN

Los tumores del sistema nervioso central en niños, presentan una incidencia de 2.76 a 4.03/100,000 niños al año (Vázquez, 2008). Se diferencian de los que aparecen en edad adulta no solo en la histología, sino también en la presentación clínica, porque ésta última en los niños, depende de la localización del tumor y de la edad en la que se presenta.

Gliomas de bajo grado

Son un grupo heterogéneo de tumores, que en la mayoría de los casos no sufren transformación maligna y ocasionalmente pueden tener una regresión espontanea. Pueden recurrir aun si fueron resecados completamente. (Ver anexo 6.3, tabla 1 y 2)

No son tumores benignos y pueden afectar de manera negativa la calidad de vida, aun en los pacientes con astrocitomas pilocíticos en cerebelo que son tratados solo con cirugía.

Los pacientes con este tipo de tumores, están en riesgo de presentar alteraciones adaptativas, cognitivas así como del lenguaje, memoria, atención y problemas de función especial.

Se ha estimado que en conjunto constituyen el 30 a 50% de los tumores del sistema nervioso central en niños. (Sievert A, 2009)

Los más comunes en niños son el astrocitoma pilocítico y el astrocitoma fibrilar (los tumores astrociticos se definen colectivamente como tumores derivados de los astrocitos).

Gliomas de alto grado

Representan cerca del 10% de todos los tumores cerebrales pediátricos. Se comportan agresivamente dando invasión local, por lo que su pronóstico es pobre a pesar de todos los tratamientos disponibles. Se presentan con una distribución semejante en hombres y mujeres.

Aproximadamente cerca de un tercio se originan en la región supratentorial (30-50% en los hemisferios cerebrales). Se presentan con mayor frecuencia en el grupo de edad de 15 a 19 años. Los tipos histológicos más comunes son el astrocitoma anaplásico (OMS grado 3) y el glioblastoma multiforme (OMS grado 4). (Fangusaro J, 2009).

Meduloblastoma

Es un tumor embrionario altamente maligno con tendencia a la diseminación leptomeningea, en algunas series se reporta como el tumor cerebral más común en niños. (Dhall, 2009). El 20-30% de los estos tumores se presentan en la primera década de la vida con un pico a los 5 años y un leve predominio por el género masculino; histológicamente es un tumor neuroectodermico primitivo indiferenciado que se origina en cerebelo (Fossati, 2009)

FACTORES DE RIESGO

La exposición previa a tratamiento con radioterapia craneal (leucemias agudas, linfomas y otros tumores), aumenta el riesgo de desarrollar un glioma de alto grado (1 a 3%), con una relación directa de dosis-efecto y con un período de latencia documentado de 9 a 12 años posterior a la exposición, por lo que se recomienda realizar vigilancia clínica estrecha de forma regular, que incluya valoración oftalmológica y neurológica; durante un período mínimo de 10 años posterior a la exposición

Los niños que presentan algunos síndromes raros, con anormalidades que afectan la regulación de la proliferación celular y apoptosis, tienen un mayor riesgo de presentar gliomas de alto grado y meduloblastoma:

- Li-Fraumeni (defecto en el gen TP53)
- Neurofibromatosis tipo I
- Turcot (también mayor riesgo para cáncer colo-rectal, meduloblastoma y ependimoma)
- Síndrome de Gorlin
- Esclerosis tuberosa

Los pacientes con presencia de cualquiera de los síndromes mencionados, deberán recibir una vigilancia clínica estrecha, incluyendo valoración oftalmológica y neurológica de forma regular

Se recomienda que el intervalo de tiempo, para la valoración clínica neurologica, en los pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales, sea de 6 a 12 meses. Ante la sospecha clínica de presencia de tumor en sistema nervioso central, enviar al paciente a un tercer nivel de atención a la brevedad posible, para manejo integral oportuno y limitación de daño

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico depende de la localización, histología y edad del paciente. *(Ver guía de "Diagnóstico y Tratamiento Inicial de los Tumores Cerebrales Infantiles en el Primer y Segundo Nivel de Atención")*

Los tumores de bajo grado de malignidad, tienen una evolución insidiosa mayor a 6 meses y los tumores de alto grado suelen dar manifestaciones en un período más corto

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La Resonancia Magnética (RM) simple y con gadolinio, es el estudio de imagen recomendado para la evaluación de los niños con sospecha de tumor cerebral, ya que nos da un diagnóstico preoperatorio probable, permite planear el tratamiento y sirve de guía para el seguimiento de los pacientes

Ante cualquier paciente con alteración neurológica con o sin síntomas, se debe realizar un estudio de imagen con RM de cráneo (simple y con gadolinio)

En caso de no contar con este recurso, tomar tomografía de cráneo simple y contrastada; como abordaje inicial

En pacientes con tumores cerebrales de difícil acceso quirúrgico, ó en quienes la resección completa no esta recomendada, se debe realizar la biopsia por estereotaxia, para valorar el uso de radioterapia y/ó el tratamiento quirúrgico

Se recomienda utilizar la clasificiacion de la OMS-2007 para el diagnóstico preciso de los tumores de SNC en niños (ver tabla 2 de anexos)

TRATAMIENTO

Tratamiento de astrocitoma de bajo grado. (Ver algoritmo 1)

La cirugía es el tratamiento de elección para niños con astrocitoma de bajo grado (I), la extensión de la resección está relacionada con la sobrevida.

Con las nuevas técnicas de neuro-navegación se disminuye la morbilidad quirúrgica

Los pacientes con resección parcial o con enfermedad residual, usualmente presentan recurrencia o progresión del tumor, por lo que siempre que sea posible deberá realizarse una resección total del tumor, valorando la importancia de producir el menor daño neurológico

En pacientes en los que se logró la resección completa, deberá realizarse un seguimiento clínico y radiológico (con RM) estrecho
Se recomienda un seguimiento clínico con intervalos de dos a tres meses en los 3 primeros años y de 4 a 6 meses en los 2 años subsiguientes.
El uso de RM, deberá ser evaluado en forma especifica en cada paciente

En los pacientes en los que no se logra la resección completa y el reporte histológico corresponde a astrocitomas de bajo grado (II), deberá valorarse la segunda intervención quirúrgica con el fin de resecar el tumor residual; siempre y cuando el neurocirujano piense que es factible y que sea mínima la probabilidad de daño neurológico

Algunos autores recomiendan que en niños con astrocitoma de bajo grado, la segunda resección se posponga hasta que haya una progresión detectada por síntomas clínicos o neuroimagen

En casos con progresión del tumor y donde no es factible una segunda resección, podría considerarse **la radioterapia** en niños mayores de 3 años, en un intento de fines curativos

La quimioterapia se utiliza con dos objetivos: a) mejorar las tasas de curación y b) reducir las dosis totales o diferir el tratamiento de radioterapia en pacientes con gliomas con localizacion no resecable; en niños menores de 3 años

En los casos que se requiera quimioterapia se recomienda como primera linea de tratamiento el esquema de carboplatino/vincristina

La temozolomida se puede considerar como una opción en los niños con gliomas de bajo grado, progresivo o con recurrecia y falla a la terapia de primera línea así como en pacientes en donde el residual tumoral es importante

TRATAMIENTO

Tratamiento de astrocitoma de alto grado (Ver algoritmo 2)

El manejo inicial de los gliomas de alto grado, gira alrededor de la estabilización del paciente, la descompresión intracraneana y la posibilidad de toma de biopsia y/o resección quirúrgica completa

La evaluación inicial de un tumor cerebral y sobre todo si es glioma de alto grado, debe ser realizada por un neurocirujano, idealmente con experiencia en neurocirugía pediátrica

La conducta quirúrgica en un glioma de alto grado siempre que sea posible, será resección radical (igual o mayor a 90%)

Se debe realizar estudio histopatológico que aborde características como pleomorfismo nuclear*, mitosis*, necrosis*, proliferación endotelial*, y de ser posible establecer la presencia de marcadores como Ki-67 o MIB-1.

Hacer diferenciación entre grados III (2 de 4 características*) y IV (3 a 4 de 4 características*)

Es recomendable realizar estudio de inmunohistoquímica para determinar sobreexpresión del gen p53, con fines pronóstico y de elegir tratamientos paliativos (él pronóstico es aún mejor si existe cirugía radical con ausencia de sobre expresión del gen p53)

Los gliomas de alto grado supratentoriales, manejados con radioterapia y quimioterapia, alcanzan sobrevida global a 5 años hasta de 44% vs 18% cuando se utiliza radioterapia sola. Los mejores resultados serán alcanzados si los tumores son sometidos a cirugía radical del tumor visible

En el tratamiento de gliomas de alto grado supratentoriales, en niños mayores de 3 años, se recomienda utilizar **radioterapia** conformal con margen pequeño, a dosis de 50 a 60 Gy combinada con **quimioterapia**, posterior a cirugía

Existe evidencia de mejoría de la sobrevida global en niños con gliomas de alto grado, sobre todo glioblastoma, con esquemas de **quimioterapia** a base de lomustina, prednisona y vincristina por lo que se recomienda el uso de nitrosureas (lomustina) en el esquema de quimioterapia convencional para pacientes con gliomas de alto grado

En pacientes mayores de 3 años, con resección tumoral mayor de 90%, la quimioterapia "sándwich", puede ser una opción de manejo (quimioterapia, radioterapia, quimioterapia) con Ifosfamida, VP16, ADMTX, cisplatino, ara C (CITARABINA) en lugar de quimioterapia convencional (CCNU, VCR, CDDP), ya que un estudio clínico no aleatorizado, encontró mejores resultados en el primer grupo; en pacientes con resección mayor de 90% y que recibieron radioterapia

En la actualidad no hay suficiente sustento para recomendar el uso rutinario de temozolomida como primera línea

Hay evidencia de que en niños mayores de 3 años, que podrán recibir radioterapia concomitante con esquemas de quimioterapia 8 en 1 por 6 a 8 ciclos (vincristina, carmustina, procarbazina, citarabina, hidroxiurea, cisplatino, dacarbazina, metilprednisolona), se alcanza hasta 33% de sobrevida libre de evento a 5 años vs 26% con esquemas estándar. Se recomienda el uso de esquemas de quimioterapia convencional o esquemas alternativos (8 en 1), de manejo para estos pacientes

En niños menores de 3 años que no recibirán radioterapia, se han comparado esquemas 8 en 1 por 10 ciclos vs esquemas que alternan ciclos (1 a 2 años) (ciclofosfamida/vincristina con etopósido y cisplatino), mostrando sobrevida libre de evento a 3 años de 31 y 43% respectivamente. Se recomienda el uso de quimioterapia con esquemas alternos mencionados previamente en estos pacientes

Se requieren estudios que sustenten el uso de temozolomida en niños con gliomas de alto grado en recaída o progresión, para valorar su recomendación

Se requieren resultados de estudios que sustenten el uso de terapias blanco, basadas en protocolos realizados en niños con gliomas de alto grado, en base a características biológicas para valorar su utilidad y recomendación

Gliomas difusos de tallo cerebral

En el caso de gliomas difusos de tallo cerebral, no existe un rol establecido para la cirugía como parte del diagnóstico o del tratamiento

El diagnóstico de gliomas difusos de tallo, puede realizarse en base a datos clínicos clásicos (alteración en pares craneales, ataxia, datos en tractos neurológicos largos) y RM, dejando la biopsia de estas lesiones solo en casos especiales (tumores exofiticos, sospecha de otra histología, presentación clínica atípica, RM no concluyente) o toma de material para determinar blancos biológicos relevantes y/o carácterísticas genéticas para estudios posteriores con fines de desarrollo de nuevas terapeúticas

La radioterapia representa una opción terapeútica en pacientes con glioma difuso de tallo cerebral, mejorando hasta en 70% los datos clínicos, pero sin tener peso específico sobre la sobrevida.

Se recomienda el uso de radioterapia conformal a dosis de 54 a 59.4 Gys, en pacientes con diagnóstico de glioma difuso de tallo cerebral para mejorar la sintomatología y sin fines curativos

Los factores pronósticos en gliomas difusos de tallo cerebral son el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico así como la presencia de cuadro neurológico florido (que involucre tallo cerebral), por lo que se recomienda que en niños con gliomas difusos de tallo, se realice una evaluación clínica neurológica completa y correlacion con el inicio de los síntomas, para tener un pronóstico más preciso

Diversas series de casos de pacientes pediátricos con gliomas difusos de tallo no describen beneficios con la administración de quimioterapia pre y postirradiación

Algunas series de casos de pacientes con gliomas difusos de alto grado, localizados en tallo, establecen que existe posibilidad de mejoría con el uso de quimioterapia concomitante con radioterapia: se descarta el uso de etopósido, carboplatino o vincristina, pero con posibilidades de mejor la respuesta con ciclofosfamida, cisplatino y metotrexato

En pacientes pediátricos con gliomas difusos de alto grado, localizados en tallo:
*No se recomienda el uso de vincristina, carboplatino o etopósido.
*Valorar esquemas de quimioterapia con CDDP, CFA, nitrosureas, ADMTX y tamoxifeno, de acuerdo al estado funcional del paciente y la valoración de toxicidad secundaria a la quimioterapia

*Si el paciente es candidato a radioterapia se podrá usar topotecan o cisplatino como radiosensibilizador o temozolomida concomitante

En la actualidad no existe aun la evidencia de la utilidad en estos pacientes, de las terapias blanco novedosas: inhibidores de receptores de factor de crecimiento epidérmico, antiangiogénicos e inhibidores de la farnesil transferasa

En general el pronóstico en niños con glioma difuso de tallo es de sobrevida a 2 años del 6 a 10 %

Efectos adversos de los tratamientos
Los manejos que se ofrecen a pacientes con tumores astrocíticos del sistema nervioso central, tienen efectos adversos secundarios:
a) Radioterapia: radionecrosis cerebral la cual se evita con el fraccionamiento de la dosis total, leucoencefalopatía necrotizante (con uso concomitante de metotrexate), neuropatía craneal (neuropatía óptica), daño cognitivo (de acuerdo a dosis y edad), disfunción endócrina (alteración de la hormona del crecimiento, deficiencias de gonadotrofinas y/o tiroides) y procesos neoplásicos secundarios.
b) Quimioterapia: dependen del uso específico de cada fármaco: mielosupresión crónica, disfunción gonadal, insuficiencia renal, toxicidad pulmonar, toxicidad neurológica, pérdida de agudeza auditiva, daño cognitivo (alteraciones en el habla y aprendizaje).
c) Los efectos secundarios a la presentación del tumor (daño neurológico, alteracion psicomotriz, problemas respiratorios y/ó de la deglución, etc)

Los pacientes que sobreviven a un tumor del sistema nervioso central, deben tener un seguimiento con vigilancia clínica y de exámenes paraclínicos, de acuerdo a las características de cada paciente.

En su manejo y seguimiento, se debe incluir valoración por diferentes especialidades que pueden incluir: neuropediatría, gastropediatría, rehabilitación, psicología, nefropediatría, endocrinopediatría, neuro oftalmología, etc)

TRATAMIENTO

Tratamiento del Meduloblastoma (Ver algoritmo 4 y 5)

El tratamiento actual del meduloblastoma incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia, alcanzándose rangos de curación de 80 a 85 % en los pacientes de riesgo bajo y 70 % en los de riesgo alto. Sin embargo esta mejoría en la sobrevida tiene un alto costo en la calidad de vida. Muchos sobrevivientes presentan efectos neuro-cognitivos y neuro-endócrinos importantes

Los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, deben ser tratados por un equipo interdisciplinario conformado por el neurocirujano, radioterapeuta y quimio terapeuta pediátricos, además de otras especialidades de apoyo

El tratamiento del meduloblastoma se basa en la estratificación por grupos de riesgo, para la cual se toman en cuenta la edad al diagnóstico (menor o mayor de 3 años), presencia o ausencia de enfermedad diseminada basada en los hallazgos de RM y citología de LCR así como clasificación postquirúrgica (ver anexo 6.3 tabla 3 y 4):

Grupo de riesgo estándar: niños mayores de 3 años, sin evidencia de diseminación a neuro-eje, ni extra-neural, con tumor residual postoperatorio menor de 1.5 cm.
Grupo de riesgo alto: niños con diseminación cerebral y/o espinal, citología de líquido cefalorraquídeo positivo, resección incompleta o parcial (residual mayor de 1.5 cm en el estudio de RM postoperatoria), e histología anaplásica

En adición a factores clínicos, se han encontrado marcadores moleculares de significancia pronostica. La sobre expresión de Trk C y c-myc m RNA, se han asociado con un pronóstico favorable. La sobreexpresión de ERBB2, más comúnmente asociado a tumores de células grandes anaplásico, se asocia a mal pronóstico. La beta catenina nuclear se ha asociado a un mejor pronóstico

Todos los pacientes con meduloblastoma deben ser estratificados por grupos de riesgo, de acuerdo a los criterios anteriores, con el fin de elegir el mejor tratamiento posible

Los pacientes en donde **no** se pueda establecer el riesgo por no contar con alguno de los parámetros clínico-radiológicos-quirúrgicos, deben ser considerados de alto riesgo

No existe un acuerdo universal para el tratamiento del meduloblastoma, diversos grupos proponen esquemas de tratamiento diferentes. En Norte América el tratamiento estándar para el meduloblastoma de riesgo bajo incluye radioterapia cráneo-espinal, 23.4 Gy más sobredosis a fosa posterior de 54 Gy seguido por 12 meses de quimioterapia, este régimen ha resultado en sobrevida global a 5 años de 80 % o más

Pacientes con meduloblastoma de riesgo bajo, en quien se desee disminuir los efectos deletéreos de la radioterapia a largo plazo, deberán recibir radioterapia a dosis menores con poliquimioterapia

Dada la disponibilidad de medicamentos en nuestro medio, recomendamos el esquema de quimioterapia propuesto por Packer:

Día 0	CDDP	75 mg/m2, IV
Día 1,7,14	VCR	1.5 mg/m2 , máximo 2 mg, IV en bolo
Días 21, 22,	Ciclo	1 gr/m2, IV durante 60 minutos por día

Para el grupo de riesgo alto, se demuestra claramente el beneficio del uso de quimioterapia, donde ésta permanece como el tratamiento pivote, principalmente con agentes como las nitrosureas, derivados del platino y ciclofosfamida o ifosfamida.

La vincristina frecuentemente es administrada como adyuvante durante la radioterapia

Los mejores resultados en pacientes de riesgo alto, se reportan con radioterapia cráneo-espinal:
M 0-1: 36 Gy
M 2-3: 39.6 Gy
con sobredosis al lecho tumoral después de la resección primaria, seguida de dosis intensivas de ciclofosfamida, vincristina, cisplatino y rescate con células tallo periféricas autólogas, con sobrevidas libres de evento a 5 años de 70%

El Children Oncology Group (COG) trató 57 pacientes de meduloblastoma metastásico, con vincristina y carboplatino simultáneo a radioterapia cráneo-espinal con 36 Gy, seguida de tratamiento mensual con ciclofosfamida y vincristina, mostrando una sobrevida global a 4 años de 81 % y sobrevida libre de evento de 66 %. Los pacientes con anaplasia tuvieron peor evolución con sobrevida global a 4 años de 65 %

En nuestro medio recomendamos usar el esquema del COG, debido a que no se dispone en todos los centros hospitalarios del trasplante autólogo de células tallo periféricas

En un futuro a corto plazo, será imperativo realizar marcadores genéticos moleculares para establecer el tratamiento más individualizado y especifico

El manejo de los niños menores de 3 años con meduloblastoma permanece como un problema serio, dada la inmadurez cerebral y particular susceptibilidad a la toxicidad de las opciones actuales de tratamiento. Estos pacientes son considerados de alto riesgo independientemente del estadio M y la resección completa tumoral.

El impacto de la edad en el pronóstico es difícil de evaluar ya que estos pacientes reciben modalidades de tratamiento diferentes a los niños mayores. Se han usado diferentes regímenes de quimioterapia en un intento para obviar o retardar el uso de radioterapia

El tratamiento óptimo para niños menores de 3 años no se ha establecido, existen resultados promisorios con quimioterapia intensificada de inducción seguida por altas dosis de quimioterapia con rescate autólogo de células tallo periféricas

Algunos de los estudios que reportan mayores porcentajes de respuesta son el Head-Start I y II.

- Head-Start I: después de la resección macroscópica total se da quimioterapia de inducción con cisplatino, etopósido, vincristina y ciclofosfamida, con quimioterapia mieloablativa de consolidación con carboplatino - etopósido y rescate autólogo de células tallo periféricas; con sobrevida libre de evento de 38 % y global de 62 %, a 3 años.

- Head-Start II: la quimioterapia de inducción se intensificó con metotrexate, mostrando resultados

promisorios.

- El Head Start III actualmente esta investigando la utilidad del etopósido oral y temozolomida

Actualmente se están llevando a cabo estudios en pacientes recién diagnosticados así como con tumores recurrentes o refractarios, usando agentes tales como isotreítonina, I 131 3FA, GDC-0449, MK 0752, bevacizumab y cediranib un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (AZD 2171)

Los niños menores de 3 años con meduloblastoma, deben ser incorporados a protocolos de investigación de tratamientos, multicéntricos

ESCALAS

Tabla 1. Sistema de gradación para las neoplasias del SNC, en general.

OMS grado I	Incluye lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento expansivo, posibilidad de cura luego de la resección quirúrgica.
OMS grado II	Lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento infiltrativo y tendencia a la recurrencia. Alguna de estas lesiones tienden a progresar a grados mayores.
OMS grado III	Lesiones con evidencia histológica de malignidad, mitosis, anaplasia y capacidad infiltrativa.
OMS grado IV	Lesiones malignas, mitoticamente activa, tendencia a la necrosis y evolución rápida tanto pre como postoperatoria.

Fuente: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) (2007). WHO Classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon.

Tabla 2. Clasificación de los Astrocitomas y Meduloblastoma (OMS 2007)

Tipo de Tumor	Grado
Tumores Astrocíticos de Bajo Grado	
Astrocitoma subependimal de células gigantes	I
Astrocitoma pilocitico	I
Astrocitoma pilomixoide	II
Astrocitoma difuso	II
Xantoastrocitoma pleomórfico	II
Astrocitoma protoplásmico	II
Tumores Astrocíticos de alto Grado	
Astrocitomas anaplásico	III
Glioblastoma	IV
Gliobalastoma de células gigantes	IV
Gliosarcoma	IV
Tumores no gliales	
Tumores embrionarios Ependimoblastoma Meduloblastoma Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (TNPS)	

Fuente: Rousseau A, Mokhtari K, Duycaerts C. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system-what has changed?. Current Opinion in Neurology 2008; 21: 720-727

Tabla 3. Estadificación del meduloblastoma en niños mayores de 3 años

	Riesgo bajo/estándar	Riesgo alto
Extensión tumoral	Localizado	Diseminado
Resección tumoral	Total; casi total	Subtotal, biopsia
Histología	Clásico; desmoplásico/nodular	Anaplásico/células grandes
Parámetros biológicos	Expresión del receptor de neurotropina 3, marcadores de linaje sonic hedgehog	MYCC amplificado, Sobreexpresión ERBB2 Amplificación OXT2

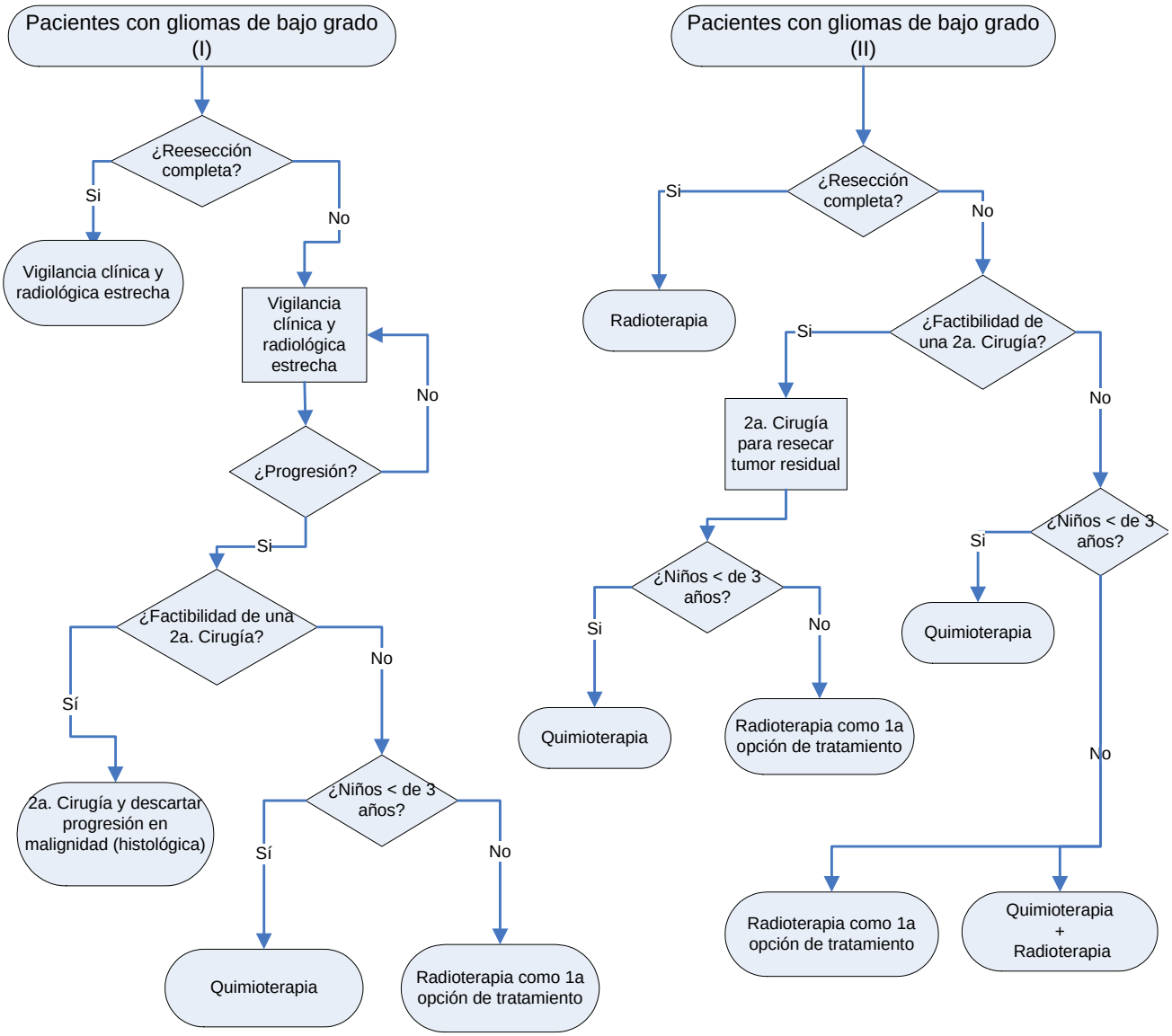
Fuente: Mueller Sabine and Chang Susan. Pediatric Brain Tumors: Current Treatment Strategies and Future Therapeutic Approaches. Neurotherapeutics, 2009;6(3):570-585

Tabla 4. Sistema de estadificación de Chang modificada para meduloblastoma

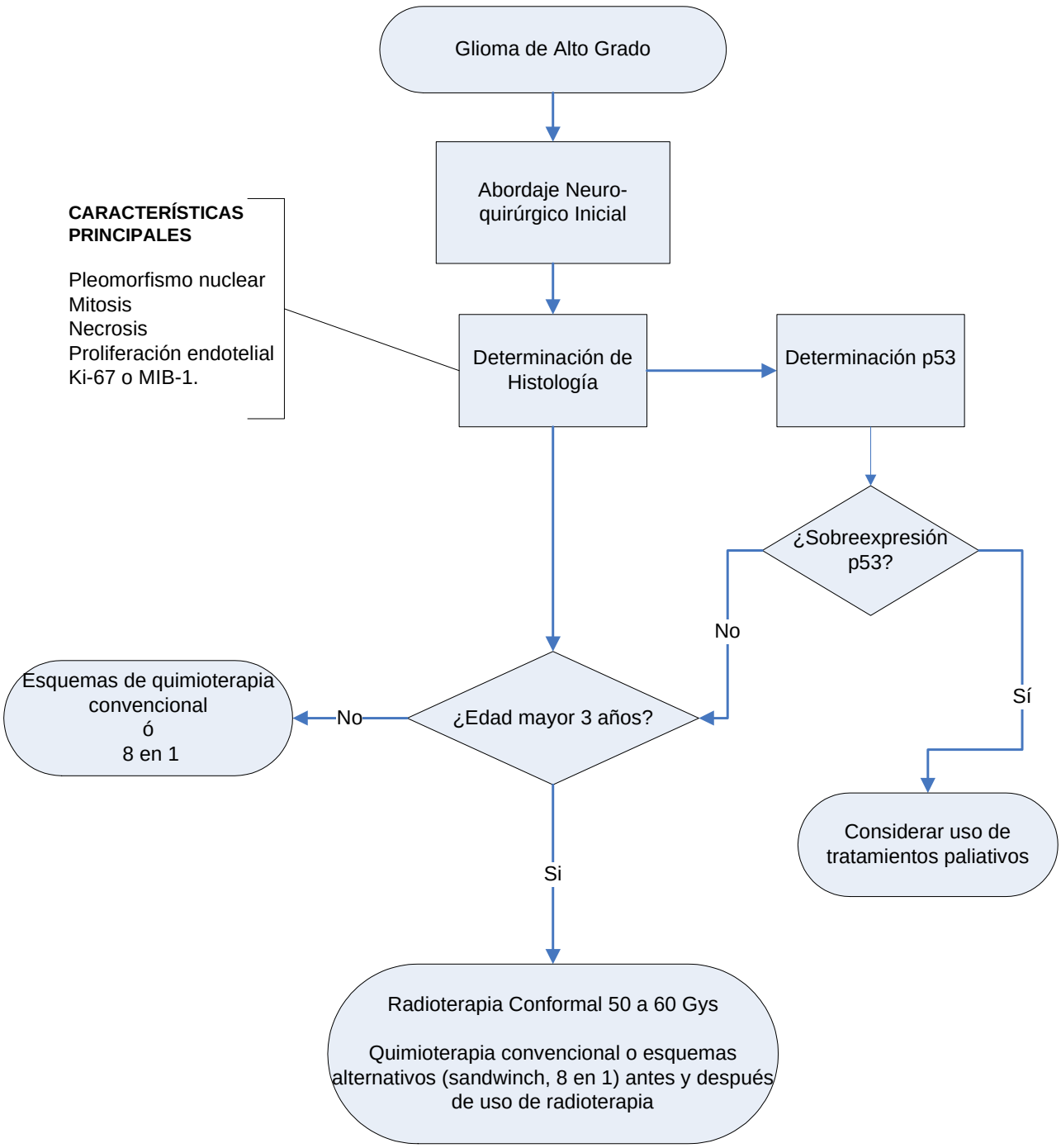
Estadio Tumor	Definición
T1	Tumor de menos de 3 cm de diámetro, limitado a la porción medial del vérmix, techo del IV ventrículo y menos frecuentemente hemisferios cerebelosos.
T2	Tumor mayor de 3 cm de diámetro, invade una estructura adyacente o llena parcialmente el IV ventrículo.
T3 a	Invade 2 estructuras adyacentes o llena completamente IV ventrículo con extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o el foramen de Luscka , produciendo hidrocefalia acentuada.
T3 b	Tumor que se origina del piso del IV ventrículo o del puente y que llena el IV ventrículo
T4	Tumor mayor de 3 cm de diámetro con extensión por arriba del acueducto de Sylvio y/ó por debajo de foramen magno
Metástasis	
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematógena.
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.

Fuente: Rivera Luna R et al. Meduloblastoma en Pediatría. Pronóstico y Tratamiento en la Actualidad. Gac Med Mex 2007; 143 (5): 415-420.

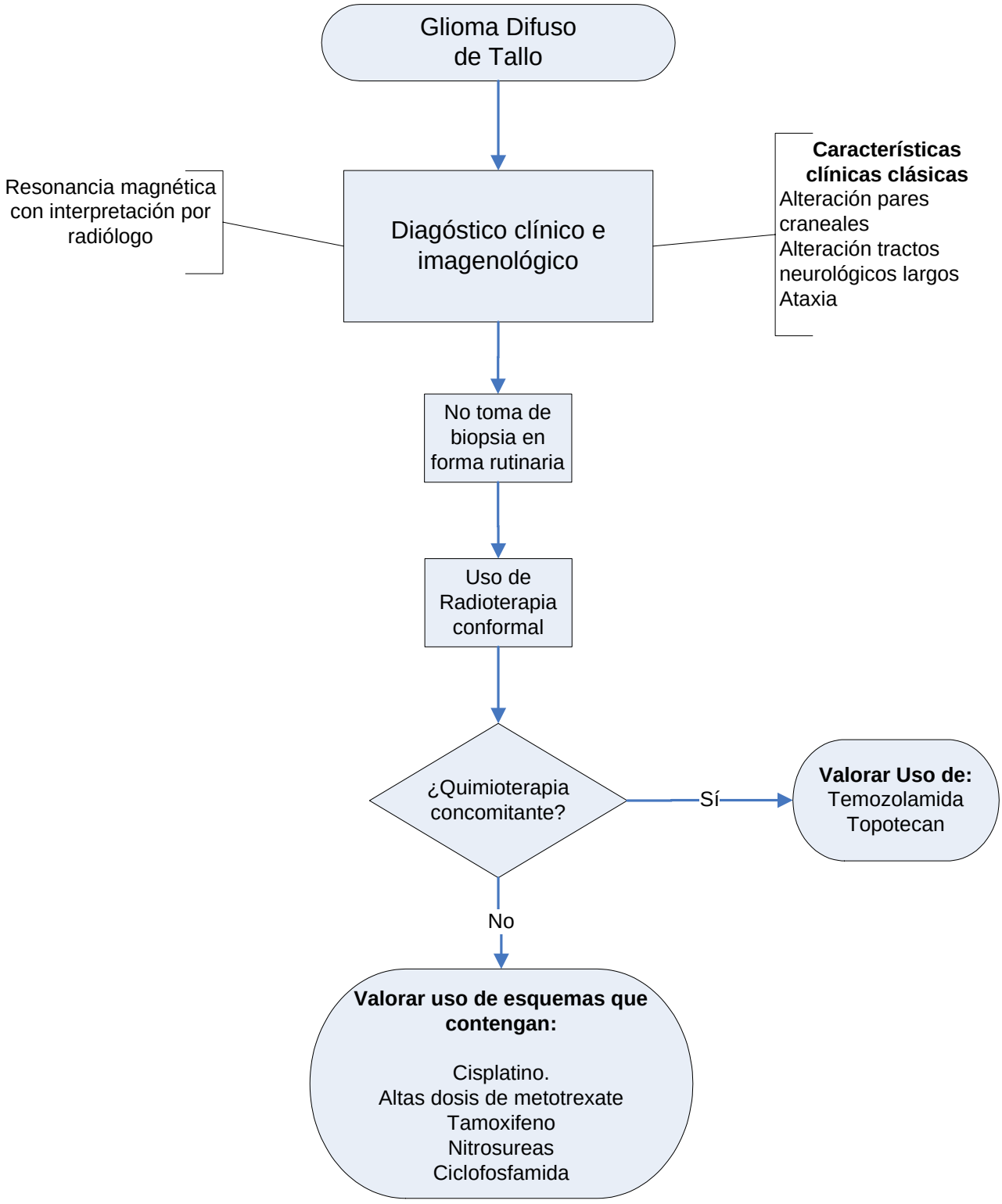
Algoritmo 1. Tratamiento de Gliomas de Bajo Grado (I y II)



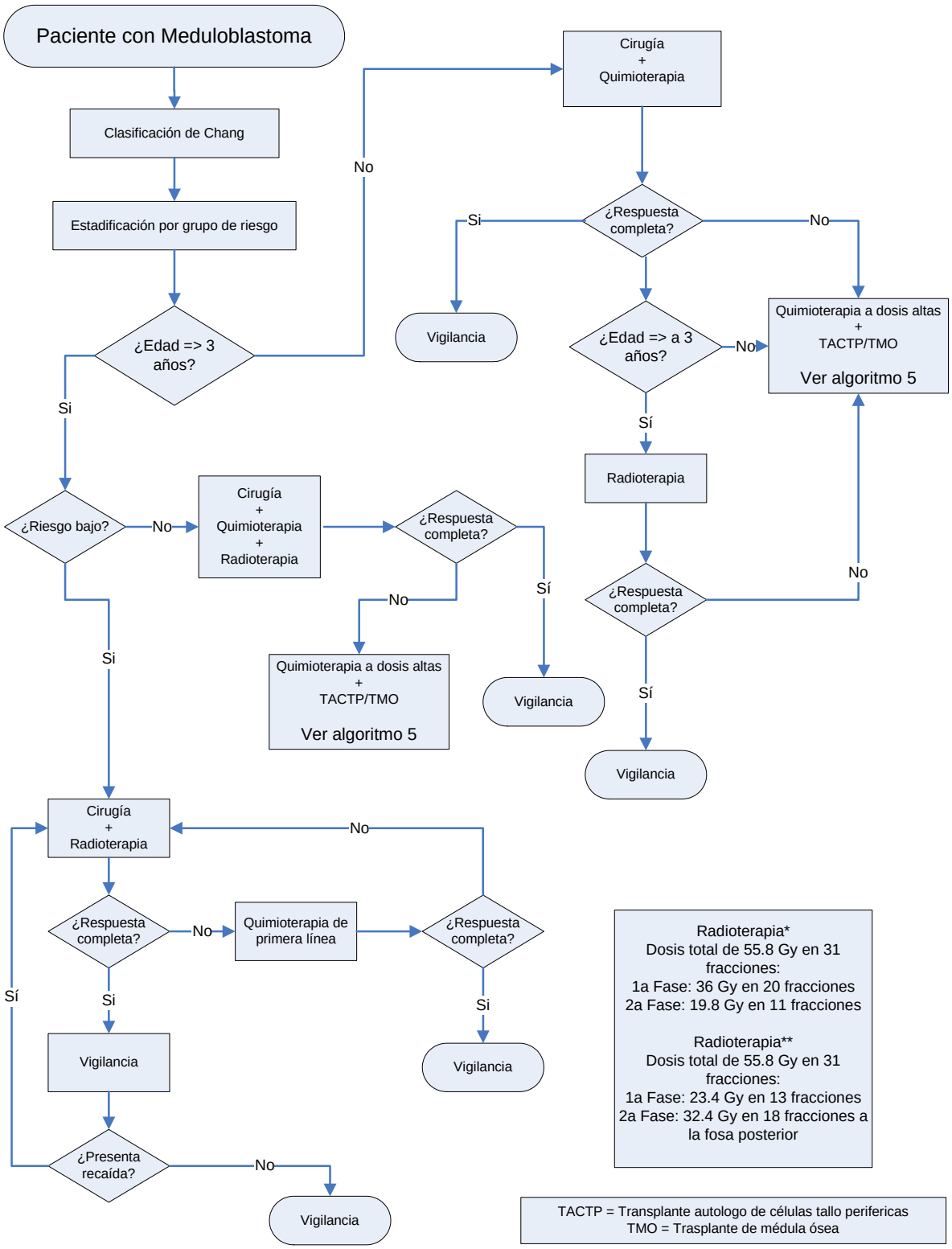
Algoritmo 2. Tratamiento de Glioma de Alto Grado



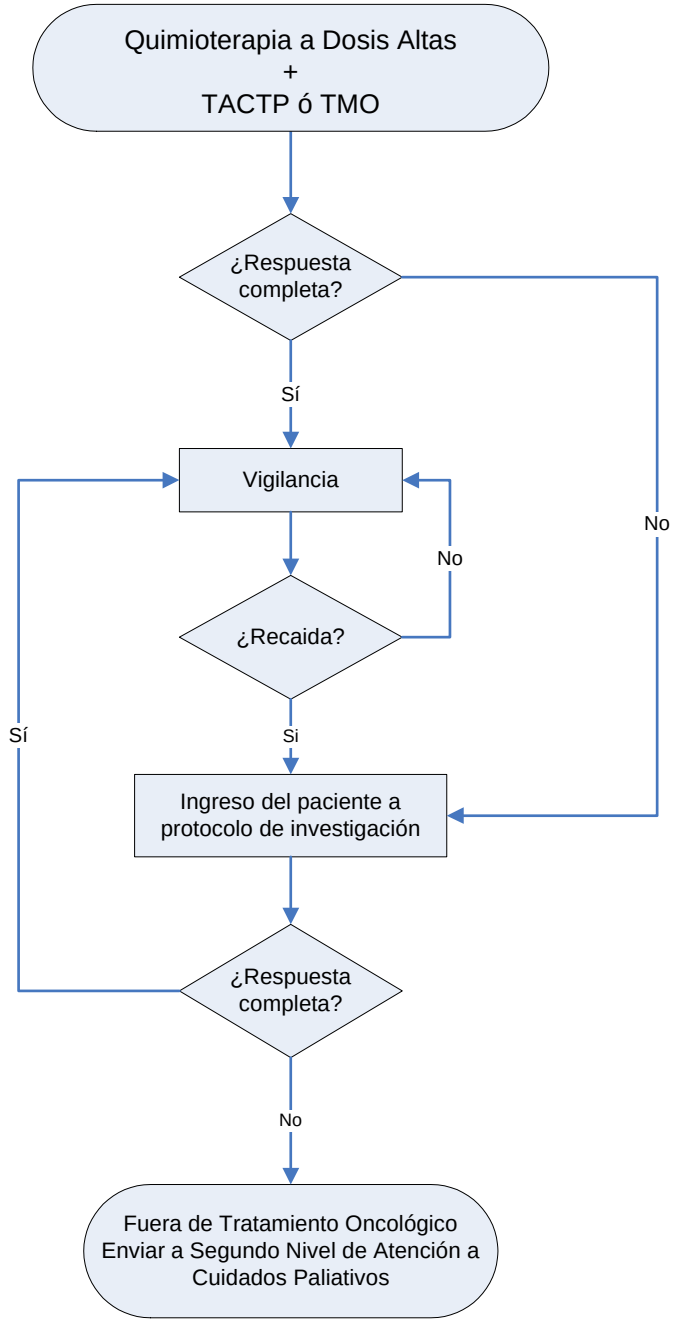
Algoritmo 3. Tratamiento de Glioma Difuso de Tallo



Algoritmo 4. Tratamiento del Paciente Pediátrico con Meduloblastoma I



Algoritmo 5. Tratamiento del Paciente Pediátrico con Meduloblastoma II



TACTP = Transplante autologo de células tallo perifericas
TMO = Trasplante de médula ósea

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE "ASTROCITOMAS Y MEDULOBLASTOMA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES, EN TERCER NIVEL DE ATENCIÓN".

Clave	Principio Activo	Dosis Recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos Adversos	Interacciones	Contraindicaciones
4431	Carboplatino	100 a 150 mg/m^2/día por 3 días o 450 mg/ m^2/día dosis única. Depende de protocolo	Frasco ámpula con liofilizado de 150 de carboplatino (envase con 1 frasco/ámpula) IV	De acuerdo al esquema	Mielosupresión, Nefrotóxico, ototóxico, náusea, vómito, anafilaxia, alopecia, hepatotoxicidad y neurotoxicidad	Potencia el efecto de otros medicamentos oncológicos y radioterapia. Potencia efectos nefrotóxicos o depresores de médula ósea de otros medicamentos.	Hipersensibilidad a compuestos con platino. Depresión de médula ósea, insuficiencia renal aguda.
1758	Carmustina	100 mg/m2/día cada 6 semanas.	Frasco ámpula con liofilizado. Envase con diluyente (3ml)de 100mg	De acuerdo al esquema	Anorexia, náusea, depresión de la médula ósea, leucopenia trombocitopenia, dolor en el sitio de la inyección, hiperpigmentacion cutánea, nefro y-hepatotoxico, hiperuricemia, fibrosis pulmonar.	La cimetidina puede aumentar la toxicidad en médula ósea. No usarlas combinadas	Hipersensibilidad al fármaco, gota, daño renal o hepático.
1752	Ciclofosfamida	Dosis variable de acuerdo al protocolo de tratamiento	Frasco ámpula con liofilizado 200 mg Envase con 5 frascos ámpula	De acuerdo al esquema	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, Fibrosis Pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis.	Fenobarbital, fenitoina, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloranfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vit A, succinilcolina, dixirrubicina favorecen los efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: mielosupresión, infecciones.
1753	Ciclofosfamida	Igual a lo anterior	Frasco ámpula con liofilizado de 500 mg. Envase con 2 frascos ámpula	De acuerdo al esquema	Igual al anterior	Igual al anterior	Igual al anterior

3046	Cisplatino	75 a 200 mg/m2SC cada 3 a 4 semanas	Frasco ámpula con liofilizado de 10 mg. Envase con 1 frasco ámpula	De acuerdo al esquema	IRA, sordera central, leucopenia, neuritis periférica, depresión de la médula ósea, náusea y vómito, reacción anafilactoide	Los aminoglucosidos y furosemide aumentan los efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco, disfunción renal, precauciones: valorar riesgo beneficio en mielosupresión, infecciones severas o trastornos auditivos.
1775	Citarabina	Variable de acuerdo a protocolo	Frasco ámpula con liofilizado de 500 mg. Envase con 1 frasco ámpula.	De acuerdo al esquema	Anorexia, astenia, náusea, vómito, leucopenia, infección agregada, trombocitopenia, diarrea, mareos, cefalea, hiperuricemia, nefropatía, alopecia, hemorragia gastrointestinal, anemia megaloblastica, Fiebre	La radioterapia aumenta su eficacia pero también sus efectos tóxicos. Es incompatible con el metotrexate y con el fluorouracilo.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia renal aguda o hepática, infecciones, depresión de la médula ósea.
4230	Etopósido	Variable de acuerdo a protocolo	Ampolleta o frasco ámpula con 100mg. Envase con 10 ampolletas o frascos de 5 ml	De acuerdo al esquema	Mielosupresión, leucopenia y trombocitopenia, hipotensión durante la infusión, náusea y vómito, flebitis, cefalea, fiebre, alopecia.	Con guarfarina se alarga el TP. Con medicamentos mielosupresores aumentan efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: no administrar intrapleural e intratecal.
4432	Ifosfamida	Variable de acuerdo a protocolo	Frasco ámpula con liofilizado de 1 gramo. Envase con 1 frasco ámpula.	De acuerdo al esquema	Disuria, hematuria, cilindruria, cistitis, mielosupresión, somnolencia, confusión, psicosis depresiva, náusea y vómito.	Con mesna se disminuye el riesgo de irritación en vías urinarias. Incrementa la mielosupresión con otros fármacos oncológicos.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia renal aguda.
4428	Lomustina	100mg/m2SC cada 6 semanas.	Frasco con 2 capsulas de 10,40 y 100mg. Envase con 3 frascos.	De acuerdo al esquema	Leucopenia, trombocitopenia, náusea y vómito.	Con medicamentos citotóxicos y con radioterapia, aumentan sus efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco, leucopenia, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda, hepática o pulmonar.

4433	MESNA	Variable de acuerdo al protocolo.	Ampolleta de 400 mg. Envase con 5 ampolletas con 4 ml.	De acuerdo al esquema	Disgeusia, diarrea, náusea, vómito, fatiga, hipotensión.	Previene efectos adversos de de ifosfamida.	Hipersensibilidad al fármaco y compuestos con grupos sulfidrilicos. Precauciones en trombocitopenia.
1760	Metotrexato	Variable de acuerdo a protocolo.	Frasco ámpula con liofilizado de 50 mg.	De acuerdo al esquema	Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, ulceraciones, perforación gastrointestinal, estomatitis, depresión de la médula ósea, IRA y hepática, fibrosis pulmonar, neurotoxicidad.	La sobre dosificación requiere de folinato de calcio IV. Los salicilatos, sulfas, fenitoina, fenilbutasona y tetraciclinas aumentan su toxicidad. El ácido fólico disminuye su efecto.	Hipersensibilidad al fármaco. Precaución: valorar beneficio en desnutrición, infecciones graves, depresión de la médula ósea, inmunodeficiencia, nefropatía y alveolitis pulmonar.
1776	Metotrexato	Igual que la anterior	Frasco ámpula con liofilizado de 500 mg. Envase con 1 frasco ámpula.	De acuerdo al esquema	Igual que lo anterior	Igual que lo anterior	Igual que lo anterior
2194	Metotrexato	Igual que la anterior	Frasco ámpula con liofilizado de 1 gramo. Envase con 1 frasco ámpula	De acuerdo al esquema	Igual que lo anterior	Igual que lo anterior	Igual que lo anterior.
5463	Temozolomida	100 a 200 mg/m2SC/ Día. Durante 5 días, repetir c/28 días por 6 a 8 ciclos.	Capsulas de 20mg. Envase con 5,10 o 20 capsulas.	De acuerdo al esquema	Náusea, vómito, fatiga, cefalea, anorexia, diarrea, fiebre, astenia, somnolencia y erupción cutánea con prurito	Con otros agentes alquilantes, aumento de riesgo de mielosupresión con acido valproico disminuye su depuración	Hipersensibilidad y mielosupresión grave
5465	Temozolomida	100 a 200 mg/m2SC/ Día. Durante 5 días, repetir c/28 días por 6 8 ciclos.	Capsulas de 100mg. Envase con 5,10 o 20 capsulas.	De acuerdo al esquema	Igual al anterior	Igual al anterior	Igual al anterior

Fuera de cuadro básico	Topotecan	Variable de acuerdo a protocolo	Frasco ámpula con liofilizado de 4 mg. Envase con 1 frasco ámpula.	De acuerdo al esquema	Cefalea, fiebre, fatiga, alopecia, náusea, vómito, anorexia, mielosupresión, disnea, tos.	Incompatible con dexametasona, con fuoracilo y mitomicina.	Hipersensibilidad al fármaco. Embarazo, lactancia y supresión severa de la médula ósea.
1768	Vincristina	1 a 2 mg/m2SC/ Semanal. Dosis máxima 2 mg, en forma continua, no rebasar 12 semanas	Frasco ámpula liofilizado de sulfato de vincristina 1 mg, Envase-Frasco ámpula con una ampolleta con 10 ml de diluyente.	De acuerdo al esquema	Náusea, vómito, estreñimiento, dolor abdominal, perdida de peso, necrosis intestinal, neurotoxicidad, anemia y leucopenia, broncoespasmo, leucopenia.	Con medicamentos neurotóxicos y bloqueadores de canales de calcio se aumentan efectos adversos Incrementa el efecto de metotrexate	Hipersensibilidad, infecciones sistémicas, insuficiencia hepática, síndrome desmielinizante, Síndrome de Charcot-Merie Tooth