



ARTÍCULO ESPECIAL

Citarabina liposomal para el tratamiento de la diseminación leptomeníngea en tumores del sistema nervioso central en niños y adolescentes

Lucas Moreno^{a,b,*}, Miguel Angel García Ariza^c, Ofelia Cruz^d, Carlota Calvo^e, Jose Luis Fuster^f, Jose Antonio Salinas^g, Cristina Moscardo^h, Raquel Portugalⁱ, Jose Manuel Merinoⁱ y Luis Madero^{a,b}

^a Servicio de Onco-Hematología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Instituto de Investigación La Princesa, Madrid, España

^c Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital de Cruces, Bilbao, Vizcaya, España

^d Servicio de Hemato-Oncología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^e Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^f Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^g Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^h Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital General de Alicante, Alicante, España

ⁱ Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

Recibido el 5 de enero de 2016; aceptado el 17 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Citarabina liposomal;
Diseminación
leptomeningea;
Tumores del sistema
nervioso central;
Meduloblastoma;
Ependimoma;
Intratecal

KEYWORDS

Liposomal cytarabine;
Leptomeningeal
dissemination;

Resumen Los tumores pediátricos del sistema nervioso central (SNC) con diseminación leptomeníngea tienen mal pronóstico y es preciso encontrar nuevas alternativas terapéuticas. Una de las principales dificultades en el tratamiento de los tumores del SNC es la penetración de la barrera hematoencefálica, por lo que el tratamiento intratecal ha demostrado su eficacia en múltiples tumores pediátricos. En este artículo se revisa la experiencia disponible sobre la utilización de citarabina liposomal para pacientes pediátricos con tumores del SNC con diseminación leptomeníngea: farmacología, forma de administración, datos de seguridad y estudios de eficacia.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Liposomal cytarabine for the treatment of leptomeningeal dissemination of central nervous system tumours in children and adolescents

Abstract Leptomeningeal dissemination in paediatric central nervous system (CNS) tumours is associated with a poor outcome, and new therapeutic strategies are desperately needed.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: lmorenom@ext.cnio.es, lucas.moreno@salud.madrid.org (L. Moreno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.02.007>

1695-4033/© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Central nervous system tumours;
Medulloblastoma;
Ependymoma;
Intrathecal

One of the main difficulties in the treatment of CNS tumours is blood brain barrier penetration. Intrathecal therapy has shown to be effective in several paediatric tumours. The aim of this article is to review the data available on the use of liposomal cytarabine for paediatric patients with leptomeningeal dissemination of CNS tumours, including the pharmacology, administration route, safety and efficacy data.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Definición y etiología

Las meninges son el principal lugar de diseminación metastásica en las neoplasias pediátricas del SNC. La diseminación puede detectarse desde el diagnóstico o persistir como enfermedad mínima residual a pesar del tratamiento inicial y reaparecer en forma de enfermedad metastásica¹. Otra explicación al fenómeno de persistencia de enfermedad mínima residual y recaída metastásica leptomeningea es la existencia de la barrera hematoencefálica (BHE), que dificulta la penetración de fármacos administrados de forma sistémica².

Diagnóstico

El diagnóstico de la diseminación se sospecha por los síntomas clínicos y se confirma con las alteraciones en la RM o la presencia de células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La clínica más frecuente es cefalea, parestias de pares craneales, dorsalgia o radiculalgia. Además, puede alterarse la normal circulación o reabsorción del LCR con hidrocefalia secundaria. El diagnóstico por RM puede seguir un patrón difuso, nodular o combinado. El patrón difuso muestra captación de contraste o engrosamiento siguiendo la distribución leptomeningea, que en la zona espinal puede alcanzar la salida de las raíces nerviosas³. Las anomalías en la RM se pueden acompañar de la observación de las células tumorales en la citología del LCR, aunque en tumores embrionarios es posible observar la diseminación citológica en LCR sin correlato en RM. No está establecido el papel de la citometría de flujo en el LCR de los tumores cerebrales pediátricos.

Incidencia de la diseminación metastásica en diferentes tipos de tumores pediátricos

La mayor incidencia se centra en los tumores embrionarios⁴. El meduloblastoma, tumor maligno del SNC más frecuente en pediatría, muestra al diagnóstico una incidencia de metástasis del 20 al 30%. El 30% de los meduloblastomas recurren y habitualmente lo hacen con diseminación leptomeningea. La resistencia al tratamiento de la recidiva metastásica es la causa habitual de fallecimiento de estos pacientes, no la recidiva local. La incidencia de metástasis es especialmente relevante en el subtipo 3, seguidos del 4 y sonic hedgehog⁵. En otros tumores embrionarios como

el grupo de tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (sPNET), incluyendo el pinealoblastoma, o el embrional tumor with multilayered rosettes (ETMRT) o el tumor teratoide-rabdoide (ATRT, atypical teratoid-rhabdoid) también puede existir diseminación inicial o en la recidiva.

En los tumores de estirpe glial la incidencia de diseminación es menor^{6,7}. Estudios recientes en glioma difuso de protuberancia revelan que hasta un 38% de los pacientes muestran diseminación metastásica en la necropsia⁸. En el ependimoma se describe de un 9 a 20% de diseminación en el comienzo, que en recidiva aumentan⁹. La diseminación es infrecuente en tumores glioneurales, como el ganglioglioma o en el tumor disembrioplásico neuroectodérmico, pero siempre constante en el raro tumor glioneural diseminado¹⁰. El grupo de tumores germinales malignos (germinomas, secretores y mixtos) presentan una frecuencia entre el 10 y el 20% de diseminación al diagnóstico¹¹.

La posibilidad de metástasis en el SNC por tumores extracerebrales es mucho menos frecuente en el niño y adolescente que en el adulto. Los tumores más frecuentes son sarcomas (Ewing, osteosarcoma, sarcoma sinovial), neuroblastoma, tumor de Wilms y retinoblastoma¹².

Opciones de tratamiento

El objetivo del tratamiento de la diseminación leptomeningea en el comienzo es preventivo, cuando no es detectable por los métodos habituales, o bien terapéutico, cuando existen evidencias por la resonancia o citología de enfermedad metastásica. El tratamiento más utilizado es la irradiación craneoespinal, con cobertura de todo el neuroeje. Este tratamiento, combinado con quimioterapia ha conseguido tasas de curación del meduloblastoma metastásico superiores al 60%, a expensas de secuelas a medio y largo plazo, especialmente neurocognitivas. Esto limita su utilización en menores de 5 años.

Otras opciones de tratamiento son escasas y poco eficaces a medio y largo plazo. La situación más frecuente se da cuando la diseminación leptomeningea se presenta tras haber recibido un tratamiento completo, como en la recidiva metastásica de meduloblastoma previamente irradiado. Se necesitan nuevos tratamientos para mejorar la supervivencia en enfermedad refractaria y disminuir los efectos a largo plazo en los supervivientes. Una estrategia es la utilización de altas dosis de quimioterapia sistémica como el metotrexato, o altas dosis de quimioterapia convencional seguidas de rescate con células hemopoyéticas, aunque este recurso es poco eficaz en la recidiva de meduloblastoma ya irradiado¹³. Cuando la radioterapia no es

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5717118>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5717118>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)