

INTRODUCCION

El glioma difuso intrínseco de tallo cerebral (DIPG, por sus siglas en inglés) es un tumor agresivo del puente con una sobrevida global de 11 meses en niños. El 9,6% y 2,2% de los pacientes están vivos 2 y 5 años después del diagnóstico, respectivamente. Representa alrededor del 75% de los tumores del tallo cerebral en niños, sin prevalencia entre sexos y alrededor de 150-300 diagnósticos nuevos por año en los Estados Unidos. Debido a su ubicación, DIPG no es resecable. Las diferentes estrategias de quimioterapia sistémica y radioterapia, no han sido efectivas para mejorar significativamente la sobrevida global del paciente. El manejo crónico con esteroides es paliativo.

La terapia farmacológica combinada y los métodos de administración alternativos han demostrado su potencial para lograr un pronóstico a largo plazo y reducir los efectos secundarios.

La quimioterapia intraarterial suprarselectiva es un método de administración que permite obtener concentraciones del fármaco superiores en el sitio del tumor.

La heterogeneidad de la barrera hematoencefálica (BHE) causada por la vasculatura tumoral anormal, la invasión de las células de glioma y la radioterapia, junto con la administración local de soluciones hiperosmóticas, permiten el paso transitorio mejorado de los agentes quimioterapéuticos administrados a través de la BHE.

La administración de quimioterapia por la vía intratecal busca impedir implantes tumorales en ependima por células neoplásicas viajando en el espacio subaracnoideo del sistema nervioso central.

El "uso compasivo" de un medicamento o terapia existe para ofrecer una alternativa a pacientes cuya vida se ve inmediatamente amenazada con una enfermedad o afección grave, para la cual no existe una terapia satisfactoria.

OBJETIVO

Demostrar la viabilidad de "IDOI-1" (quimioterapia de combinación intraarterial suprarselectiva e intratecal, QCIASSIT) como una posibilidad de tratamiento para pacientes pediátricos con DIPG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un análisis longitudinal prospectivo de nuestra cohorte de pacientes en edad pediátrica diagnosticados con DIPG que recibieron IDOI-1 en una sola institución entre febrero de 2016 y julio de 2019.

La cohorte está compuesta de casos procedentes de Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Estados Unidos, Francia, Grecia, Holanda, Italia, México, Noruega, Polonia, Suecia, Tailandia, Reino Unido y Uzbekistán.

Se estimó la supervivencia global de los pacientes de nuestra cohorte mediante el método Kaplan-Meier (intervalos de confianza al 95%) y se comparó con las estadísticas publicadas por el International DIPG Registry (IDIPGR) y European Society for Pediatric Oncology DIPG Registry (SIOPE-DIPGR).

Se estimó la calidad de vida global con la escala de rendimiento de Karnofsky / Lansky (KPS), comparando la evaluación clínica inicial y seguimiento.

Se evaluó la respuesta al tratamiento con criterios RANO mediante resonancia magnética nuclear de encéfalo con gadolinio, espectroscopia y tomografía por emisión de positrones con 11C-metionina, según fuese necesario.

TERAPIA: IDOI-1

La QCIASSIT se realizó en una sala de hemodinamia, bajo anestesia general.

Se realizó una punción lumbar para la administración intratecal de citarabina, metotrexato, topotecán y dexametasona.

Se realizó un cateterismo femoral para la administración intraarterial de manitol, bevacizumab, cabazitaxel, cisplatino, doxorubicina liposomal, irinotecán, gemcitabina, nimotuzumab, temsirolimus.

Los tratamientos se realizaron cada 3 a 5 semanas hasta el fracaso terapéutico o abandono del tratamiento.

RESULTADOS

PRESENTACIÓN CLÍNICA

69 pacientes fueron incluidos en este estudio, que incluyó 42 femeninos (60,9%) y 27 masculinos (39,1%), con una mediana de edad al diagnóstico de 6,3 años (intervalo de 1,3-17,5 años).

63 de los 69 pacientes (91,3%) fueron aceptados estando ya en progresión de su enfermedad.

63 de los 69 pacientes (91,3%) recibieron diversos tratamientos, incluidos esteroides, radioterapia y quimioterapia sistémica antes de nuestra intervención.

El esquema de quimioterapia IDOI-1 inició entre día 7 y día 1537 después del diagnóstico inicial con una mediana de 215 días.

Se realizaron una media de 9 tratamientos a cada paciente.

SUPERVIVENCIA

El 100% de los pacientes evaluados presentaron una respuesta clínica y radiológica positiva al tratamiento manteniéndose con Enfermedad Estable, sin evidencia de progresión tumoral o aparición de nueva sintomatología clínica hasta el fracaso terapéutico o abandono del tratamiento.

La cohorte presentó una mediana de sobrevida global después del diagnóstico de 590 días (19,4 meses) y contando hasta la fecha.

61 de los 69 pacientes (89,1%) seguían vivos 1 año después del diagnóstico.

23 de los 69 pacientes (33,4%) seguían vivos 2 años después del diagnóstico.

La cohorte presentó una mediana de aumento en el KPS de un 60% en la evaluación inicial a un máximo de 90% durante nuestra intervención.

Al 31 de Julio de 2019, 56 de los 69 pacientes han fallecido.

El intervalo de seguimiento para estos resultados tiene una mediana de 337 días desde el inicio de nuestra intervención, siendo 804 días el seguimiento más largo (y contando).

La figura representa la función de supervivencia según el tiempo de sobrevida de los pacientes, por el método de Kaplan Meier.

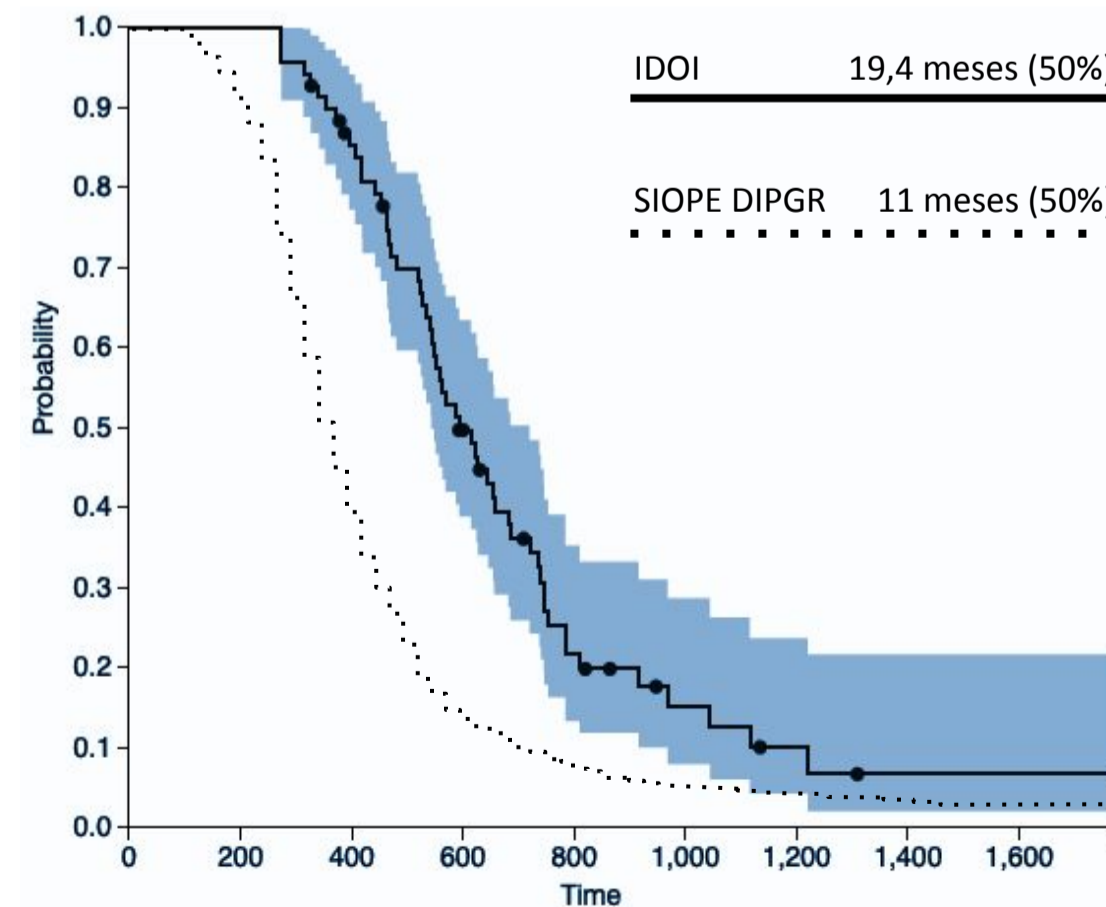
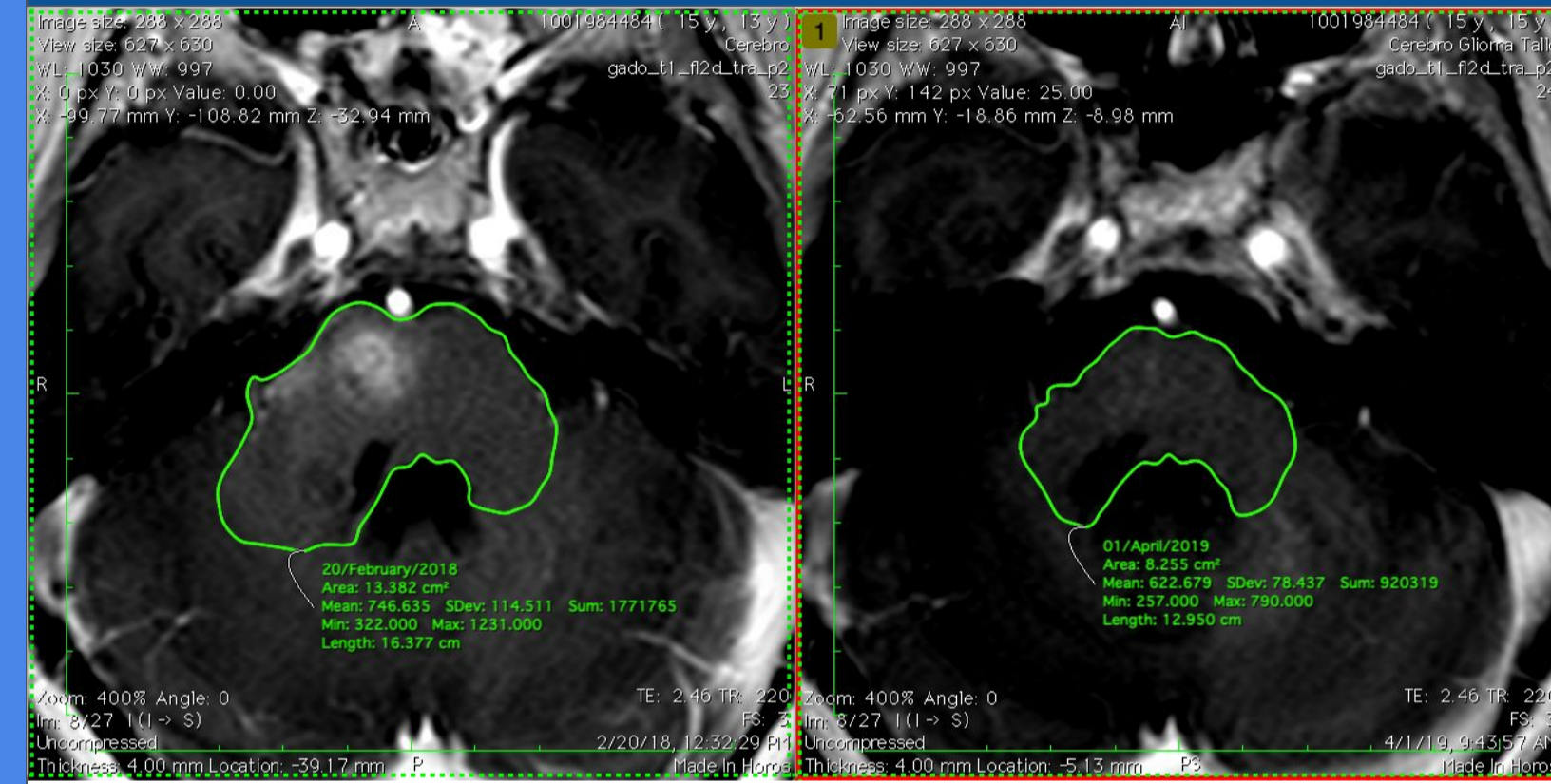


Fig1. Curvas de Kaplan-Meier representando supervivencia global de DIPG IDOI vs SIOPE DIPGR

CASO #65



Paciente masculino de 13,8 años de edad es diagnosticado con DIPG el 15 de diciembre de 2017.

Acude a nosotros con deterioro neurológico calificado con KPS 50%. El puente, comprendiendo el tumor, abarca un área de 13.38 cm², medido el 20 de febrero de 2018. Inicia IDOI-1 67 días tras su diagnóstico, recibiendo un total de 18 sesiones realizadas cada 3 a 5 semanas. Presenta mejoría clínica global calificada con KPS 90%. Puente recupera anatomía normal, midiendo 8.25 cm² al 1 de abril de 2019.

Debido a la mejoría clínica y a la evidencia radiológica de no actividad tumoral, se decide suspender tratamiento, con evaluaciones periódicas.

Al 31 de Julio de 2019, a 593 días tras su diagnóstico y a 2 meses de haber finalizado nuestro tratamiento IDOI-1, el paciente continúa mejorando clínicamente, se ha reincorporado a su vida cotidiana y no presenta evidencia de actividad tumoral.

CONCLUSIONES

El uso de IDOI-1 (QCIASSIT) en pacientes pediátricos con diagnóstico de DIPG representa un beneficio terapéutico que aumenta su sobrevida global y calidad de vida.

REFERENCIAS

- Hoffman, L. M., Veldhuijzen van Zanten, S., Colditz, N., Baugh, J., Chaney, B., Hoffmann, M., ... Fouladi, M. (2018). Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 36(19), 1963–1972.
- Jackson S, Patay Z, Howarth R, et al. : Clinico-radiologic characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol* 114:339-344, 2013
- Warren K.E. Beyond the Blood: Brain Barrier: The Importance of CNS Pharmacokinetics for the Treatment of CNS Tumors, including DIPG. *Front. Oncol.* 2018;8:239.