

7.168/97

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
SECCION BIBLIOTECA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.
Grupos de Neurología y Oncología.

**CARBOPLATINO EN EL
TRATAMIENTO DE GLIOMAS
RECURRENTES.**

León Dario Ortiz Gómez, MD.
Especialista en Entrenamiento de Neurología -Oncologica.

Protocolo preliminar.

Director : Carlos Castro Espinosa.
Jefe de Hemato-Oncología.

Codirector : Hector Posso, MD.
Jefe Sección de Estudios Epidemiológicos.

Santafe de Bogotá, Septiembre de 1997.

INDICE.

| | | |
|-----|--|-------|
| i. | Título (Portada)..... | P 1. |
| ii. | Contenido (Índice)..... | P 2. |
| | | |
| 1. | Introducción..... | P 3. |
| 2. | Marco Teórico..... | P 3. |
| 3. | Justificación..... | P 4. |
| 4. | Objetivos..... | P 5. |
| .. | | |
| 5. | Hipótesis..... | P 6. |
| 6. | Diseño metodológico. | |
| a. | Tipo de estudio..... | P 6. |
| b. | Criterios de inclusión y exclusión..... | P 6. |
| c. | Métodos e instrumentos para la recolección de datos..... | P 7. |
| d. | Procedimientos..... | P 7. |
| e. | Plan de tabulación y análisis..... | P 8. |
| 7. | Variables..... | P8. |
| 8. | Cronograma..... | P 10. |
| 9. | Referencias y bibliografía..... | P 10. |
| 10. | Anexos..... | P 11 |

1. INTRODUCCION.

Desde Enero de 1997, a los pacientes del Instituto Nacional de Cancerologia con gliomas malignos recurrentes, que previamente hayan recibido radioterapia y quimioterapia con nitrosoureas como base del esquema, se están tratando con carboplatino cada tres semanas, comenzando a una dosis de 350 mg/m² con una escalacion de dosis de 25 mg/m² cada 6 semanas hasta que se alcanza un nivel 4 de toxicidad hematologica. Se pretende evaluar la respuesta clínica e imagenologica, el tiempo medio de progresión y la mediana de sobrevida, lo mismo que la toxicidad del medicamento. El carboplatino ha demostrado ser activo en los gliomas recurrentes de pacientes que han recibido quimioterapia. El hacer un incremento de dosis de carboplatino, puede mejorar la rata de respuesta y la duración de la sobrevida libre de progresión en los pacientes con glioma recurrente y aceptable estado funcional.

2. MARCO TEORICO.

En los pacientes en los que se diagnostica de novo un glioma maligno (Astrocitoma Anaplasico, Glioblastoma Multiforme, Oligodendroglioma anaplasico y Ependimoma Anaplasico), se hace manejo interdisciplinario con cirugía (efectuándose de ser posible una citoreduccion amplia), radioterapia externa focal y frecuentemente quimioterapia con esquemas en base a nitrosoureas (1). A pesar de esta terapia agresiva, la mayoría de los tumores recurren. Una reoperacion es usualmente benéfica y puede ser efectuada con aceptable morbilidad y mortalidad (2). Cuando los estudios imagenologicos rebelan una masa bien circunscrita y/o con un componente quistico, la braquiterapia intersticial puede mejorar la sobrevida (3). Varios agentes han sido usados como quimioterapia de rescate luego de haber utilizado un protocolo basado en nitrosoureas. Se consideran drogas activas, como monoterapia, los agentes alquilantes, los inhibidores de poliamina y los derivados del platino (4,5).

Los compuestos del Platino que es un metal pesado, son el cisplatino y carboplatino que son agentes no ciclo específicos, y han sido extensamente utilizados para tratar tumores sólidos no neurales (6). La forma citotóxica del carboplatino es un radical diaminoplatino que es idéntico al radical diaminoplatino del cisplatino (7), la ventaja del carboplatino sobre el cisplatino es que el primero penetra mas fácilmente la barrera hematoencefalica. Cuando se da cisplatino como monoterapia o en combinación con etoposido, este medicamento ha demostrado actividad contra gliomas de novo o recurrentes (8,9). Sin embargo sus efectos adversos dosis limitantes son pronunciados e incluyen nauseas, vómitos severos, disfunción renal, ototoxicidad y deterioro neurológico.

Los estudios in vitro han demostrado que el carboplatino y el cisplatino tienen una citotoxicidad similar contra los cultivos de células de glioma (11). Los primeros estudios

clínicos con carboplatino demostraron actividad contra gliomas malignos recurrentes en pacientes que no habían recibido quimioterapia complementaria o que recibieron solo recibieron nitrosoureas; las tasas combinadas de respuesta y estabilización iban del 13 al 45%. En estos estudios, el efecto colateral más frecuente dosis limitante fue la mielosupresión. Se presentaron con menos frecuencia que con el uso de cisplatino, nefrotoxicidad y la ototoxicidad (12,13,14,15).

Para evaluar la dosis máxima tolerada y para tratar de obtener el máximo efecto benéfico sobre la tasa de respuesta y la durabilidad de la respuesta, estamos dando carboplatino con incremento de dosis a los pacientes con gliomas malignos recurrentes, que han sido tratados previamente con regímenes basándose en nitrosoureas.

El beneficio del carboplatino intravenoso en el tratamiento del Glioma Maligno recurrente ha sido evaluado en cinco estudios previos (12,13,14,15,16). **Este estudio es el único en el que se usa carboplatino con incremento de dosis como rescate, en un grupo de pacientes que han recibido el mismo esquema de tratamiento (citorreducción amplia, radioterapia a dosis plenas y quimioterapia con BCNU o PCV) previa a la recaída.** En el estudio de Poisson y col (12), en el de Twelves y col (13) y en el de Walker y col (14) se colocó carboplatino pero sin incremento de dosis. En el estudio de Yung et al (15), los pacientes recibieron carboplatino con incremento de dosis en su primera recaída, pero no habían recibido ningún tipo de quimioterapia previamente. En el trabajo de Warnick y col (16), en el que también se utiliza carboplatino con incremento de dosis, los pacientes habían recibido previamente la quimioterapia en base a nitrosoureas asociada a muchos otros medicamentos (extensa quimioterapia) ya que el 31% recibieron un régimen, el 45% dos regímenes, el 21% tres regímenes y el 4% 4 regímenes, lo cual puede propiciar resistencias y disminuir la respuesta.

También sabemos de a tiempo atrás, que responden especialmente al tratamiento de rescate con carboplatino usándolo como monoterapia, los pacientes que han recibido quimioterapia anterior con esquemas a base de nitrosoureas (12,13,14). La respuesta parece ser igualmente buena en los pacientes que tienen Glioblastoma Multiforme u otro tipo de Glioma Maligno (Astrocitoma Anaplasico u Oligodendroglioma Anaplasico), lo cual contrasta con otros estudios en los que se usan otros medicamentos oncológicos de rescate para Gliomas Recurrentes, que han mostrado diferencias significativas entre estos grupos.

3. JUSTIFICACION.

Para saber si continuamos con esta conducta terapéutica en el Instituto Nacional de Cancerología, se pretende conocer la respuesta y toxicidad del carboplatino con incremento de dosis, como tratamiento de rescate en los pacientes con glioma recidivante, que tengan un aceptable estado funcional y hallen recibido quimioterapia anterior con esquemas basándose en nitrosoureas

4.OBJETIVOS.

1. Evaluar la efectividad de la quimioterapia des rescate con carboplatino, haciendo incremento de dosis, en terminos de respuesta clinica e imagenologica.
2. Evaluar la toxicidad de dicho protocolo en este grupo de pacientes.

5.HIPOTESIS.

En tratamiento de rescate con carboplatino, haciendo incremento de dosis hasta alcanzar toxicidad hematológica grado 4, es efectivo y tolerable para los pacientes con gliomas de alto grado recidivante, que tienen un aceptable estado funcional y han recibido esquemas que incluyen nitrosoureas.

6.DISEÑO METODOLÓGICO.

a. TIPO DE ESTUDIO.

Se pretende hacer un ensayo clínico fase II, definido como un estudio prospectivo diseñando para medir el efecto de la utilización de quimioterapia de rescate con carboplatino haciéndose incremento de dosis, en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, que presenten gliomas de alto grado recurrente y que hayan recibido quimioterapia previa sobre la base de nitrosoureas, durante un año de tratamiento, a partir de febrero de 1997.

b. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

1. INCLUSION.

Se toman como pacientes elegibles para el presente estudio.

1. Pacientes pertenecientes al Instituto Nacional de Cancerología.
2. Mayores de 16 años.
3. Que tenga él diagnostico histopatologico revisado en el INC de Glioma Maligno, ya sea Glioblastoma Multiforme, Astrocitoma Anaplasico u Oligodendroglioma Anaplasico. Debido a los escasos casos de Ependimoma anaplasico y que no se tienen estandarizado de quimioterapia, se excluirán estos pacientes del presente protocolo.
4. Que hubiesen recibido previamente tratamiento quirúrgico con una citoreduccion lo más amplia posible, seguida por radioterapia y quimioterapia sobre la base de nitrosoureas (Esquemas BCNU o PCV).

5. Que no hubiesen recibido antes quimioterapia con derivados del Platino
6. Que hubiesen terminado el tratamiento con radioterapia.
7. Que en la consulta de Oncología Neurológica se le hubiese hecho el diagnóstico clínico de recidiva de Glioma Maligno.
8. Que esta sospecha se hubiese corroborado imagenológicamente.
9. Que su enfermedad sea mensurable en la Escanografía cerebral o en la Resonancia Magnética.
10. Que se hubiese descartado radionecrosis por medio de una Tomografía de Emisión de Fotón Simple y/o nueva cirugía con diagnóstico de patología que confirmase recidiva de Glioma Maligno (protocolo que se está efectuando en el INC entre los Servicios de Neurología y Medicina Nuclear del INC).
11. Como está establecido en el INC, que antes de iniciarle el tratamiento de rescate, el paciente de novo o luego de la aplicación de al menos tres días de Dexametasona, este en un estado funcional (escala de Karnofsky) igual o mayor de 60.
12. Que su expectativa de vida fuera al menos de 8 (ocho) semanas.
13. Que el paciente y/o la familia hubiesen aceptado esta modalidad de tratamiento, dejándose consignado por escrito en la Historia Clínica.
14. Que tuviese en conteo plaquetario $>125.000/\text{mm}^3$, unos leucocitos totales $>4000/\text{mm}^3$ y un conteo de neutrófilos absolutos $>2000/\text{mm}^3$.
15. Que la Aspartato Aminotransferasa y la Alanina Aminotransferasa y la Fosfatasa Alcalina estuviesen menos de 2 veces los valores máximos normales.
16. Que la función renal fuese normal, con Nitrógeno Ureico (BUN) $<25 \text{ mg/ml}$ y creatinina $<1.5 \text{ mg/ml}$.
17. Que si los valores del numeral 16 sobrepasaban este nivel, tuviésemos una depuración de creatinina mayor de 60 mg/dl .

2. **EXCLUSION.**

Se excluirán del presente protocolo.

1. Pacientes de otras instituciones.
2. Menores de 16 años.
3. Que tengan Ependimoma anaplasico, u otras lesiones primarias o secundarias diferentes a Gliomas Malignos.
4. Que no hubiesen recibido el tratamiento establecido en el INC con citoreducción amplia, seguida de radioterapia y quimioterapia.
5. Que hubiesen recibido protocolos diferentes a BCNU (Carmustine) para Glioblastoma Multiforme y PCV con CCNU (Lomustine), Procarbazina (Natulane) y Vincristina (Oncovin) para Astrocitoma Anaplasico y Oligodendroglioma Anaplasico.
6. Que hubiesen recibido antes quimioterapia con derivados del Platino.
7. Que no hubiesen completado la radioterapia a las dosis establecidas.
8. Que su enfermedad no se pudiese medir por medio de una escanografía cerebral o una resonancia magnética. En los que no se pudo descartar ni por SPECT, ni por nuevo estudio de anatomía patológica radionecrosis.
9. Que a pesar de las dosis de esteroides establecidas, al menos por tres días de tratamiento continúe con un estado funcional menor de 60.
10. Que su expectativa de vida sea menor de 8 (ocho) semanas.

11. Que el paciente y/o la familia no acepten esta modalidad de tratamiento.
12. En los que los paraclínicos Hematológicos, Hepáticos y Renales no cumplan con los criterios anteriormente establecidos.
13. Que tengan una hipoacusia neurosensorial importante.

c. METODOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS.

El Método como se recogerán los datos es a través de la detección de los pacientes con glioma maligno en recaída, en la consulta de Neuro-Oncología del Instituto Nacional de Cancerología, entre Febrero de 1997 a Febrero de 1998. Se buscaran los que cumplan los criterios de inclusión y se les efectuaran los paraclínicos establecidos. Se les iniciara el tratamiento de rescate según lo establecido y se irán tomando los datos de la Historia Clínica y la evaluación clínica e imagenológica.

Como Instrumento se utilizara un formulario (ver Anexo 1) en el que se registrarán las variables que se definen posteriormente.

d. PROCEDIMIENTOS.

Los pacientes con Gliomas malignos recurrentes se detectaran en la consulta de Neuro-Oncología del Instituto Nacional de Cancerología, luego de hacer una historia clínica y examen físico. La sospecha clínica de recidiva se corrobora con un estudio imagenológico, ya sea escanografía cerebral computarizada simple y contrastada y/o resonancia magnética cerebral simple y a veces con gadolinio. Al usualmente encontrar una lesión expansiva usualmente quedamos con el dilema diagnóstico de recidiva versus radionecrosis por lo que a todos los pacientes les estamos efectuando una Topografía con Emisión de Fotón Simple (SPECT) y si no hay contraindicaciones, se llevan a cirugía con el fin de hacer una nueva citoreducción y confirmar el diagnóstico histológico. Al estar seguros de que el paciente tiene un Glioma Maligno recidivante, evaluamos el estado funcional, lo llevamos a un mínimo de 60 con esteroides cuando es necesario y si llena los criterios de una primera citoreducción amplia seguida de radioterapia y quimioterapia con esquema basándose en nitrosoureas, le proponemos a este y/o su familia la terapia de rescate con carboplatino. Si acepta dicha conducta se le hacen paraclínicos y si llena todos los criterios antes mencionados se le inicia el carboplatino.

El carboplatino se administra intravenosamente durante 60 minutos en el paciente ambulatorio, luego de que el paciente recibe tratamiento antiemético. El primer ciclo de quimioterapia de rescate consiste en una dosis inicial de 350 mg/m², seguida de otra aplicación tres semanas después (este ciclo implica dos infusiones). Para el próximo ciclo, la dosis se va incrementando en 25 mg/m² (en las dos nuevas infusiones) con cada curso subsecuente hasta alcanzar un nivel 4 de toxicidad hematológica, en cuyo caso la dosis se disminuye al nivel previo. Los pacientes son llevados hasta un total de 8 ciclos, o se

suspenden antes si se considera que hay progresión tumoral (no-respuesta), o toxicidad que contraindique la utilización del medicamento.

e. PLAN DE TABULACION Y ANALISIS.

Con relación a como se hará el tratamiento estadístico de la información, al principio se verá como es el comportamiento del grupo en variables epidemiológicas como edad, sexo, tipo histológico preciso de Glioma Maligno, tratamiento previo recibido, tiempo de recaída, etc. para poder definir y ver la homogeneidad y representatividad del grupo de pacientes. Luego se verá la respuesta clínica y la toxicidad evaluando los pacientes desde el punto de vista clínico y de laboratorio durante el tratamiento, al mes, tres, seis, nueve y doce meses. Se harán estudios imagenológicos a la detección de la recaída, al iniciar y terminar el tratamiento de rescate y a los seis y doce meses, o antes si la clínica lo amerita.

Se evaluará la sobrevida cuando el grupo experimental haya cumplido dos años de seguimiento.

El análisis del grupo se hará mediante test de chi cuadrado, Fischer o test de Student dependiendo del tipo de variables. Se usará un nivel de significancia del 0,05. El análisis de sobrevida se hará mediante el método de Kaplan Meyer.

7. VARIABLES.

Con relación a los elementos que se desean examinar:

Se define como **glioma recurrente** al cuadro clínico de deterioro neurológico, en el paciente con la historia de un Glioma Maligno anterior, manejado de acuerdo al protocolo del INC. Esto se corrobora imagenológicamente al ver aumento del tamaño de la lesión, que usualmente capta el contraste. Una lesión de **crecimiento progresivo** se define a aquella que tiene al menos un 25% de incremento en su volumen que resulta de la multiplicación de los dos diámetros perpendiculares mayores. El incremento en el tamaño se basa en la comparación con la última escanografía antes de la recaída.

Todos los pacientes han sido tratados con una citoreducción quirúrgica lo más amplia posible, radioterapia y al menos una forma de quimioterapia sobre la base de nitrosoureas, antes de entrar a este estudio. A algunos de los pacientes se les efectuó una nueva citoreducción al documentárseles la posible recaída, antes de entrar al estudio de rescate con carboplatino. Los pacientes que no fueron llevados a una nueva resección antes de entrar al estudio, se consideraron con una altísima probabilidad de recidiva tumoral basados en los estudios imagenológicos y los hallazgos clínicos, incluyendo el deterioro neurológico y la necesidad de esteroides. En estos mismos pacientes el SPECT mostraba una lesión hipocaptante. Todos los pacientes tenían una lesión en aumento al comparar la imagen del último control con el de la posible recaída.

En los pacientes que se sospechaba necrosis por radioterapia, se llevaron a resección quirúrgica que posteriormente documentaba el tumor, y/o el resultado de una Topografía de Emisión de Positrones que mostraba una lesión hipermetabólica.

Para determinar unos valores de base de los pacientes elegibles, se efectuó antes de iniciar el tratamiento de rescate con carboplatino:

1. Una historia clínica con un completo examen neurológico que incluyera la escala funcional de Karnofsky y valoración audiológica con diapasón.
2. Se calculó al área de superficie corporal.
3. Un cuadro hemático completo con su diferencial, pruebas de función hepática y renal.

Con relación a la evaluación de la respuesta:

Luego de cada ciclo de carboplatino, los pacientes son evaluados clínicamente con una historia y examen físico general y neurológico, que incluye un test clínico con diapasón buscando si hay hipoacusia y si es neurosensorial y/o de conducción. Cuando la clínica lo amerita se efectúa un estudio imagenológico, usualmente una escanografía cerebral simple y contrastada y/o a veces una resonancia magnética cerebral. El tamaño tumoral se calcula al multiplicar los dos diámetros perpendiculares más largos en cualquiera de los dos tipos de estudios, pero comparando siempre o dos escanografías o dos resonancias (en esta no se tiene en cuenta el edema observado más fácilmente en los T2). No se calculan los volúmenes tridimensionales del tumor.

Se define como una **respuesta completa** al paciente en mejoría o estabilidad clínica, en el cual se están disminuyendo o manteniendo estables las dosis de esteroides y en quien no se le encuentra compromiso tumoral imagenológico en ningún sitio. Una respuesta **parcial** y **mínima** consiste en una disminución mayor del 50% y entre un 25 y 50% del volumen tumoral respectivamente, acompañados de un estado neurológico estable o en mejoría sin variar la dosis de esteroides. Se define como una enfermedad **estable** al cuadro clínico en el paciente que no tiene cambio o solo aumenta o disminuye menos de un 25% en el tamaño tumoral acompañando de un estado neurológico estable, sin variación en la dosis de esteroides. Se define como una enfermedad **progresiva** cuando hay un incremento mayor del 25% en el tamaño tumoral que no podría ser explicado por cambios en la dosis de esteroides.

Se evalúa la respuesta en los pacientes que han completado un ciclo (dos infusiones) de carboplatino o si hay evidencia clínica o imagenológica de progresión tumoral. El tiempo de progresión tumoral se mide desde el primer día que se inicia la aplicación del carboplatino hasta que se documenta la progresión con los criterios enumerados anteriormente. La duración de la sobrevida se calcula desde el primer día de tratamiento con carboplatino hasta la muerte.

Con respecto a la evaluación de la toxicidad:

Como se enumeró anteriormente a todos los pacientes se les hacen cuadro hemático y pruebas de función hepática y renal. Si no hay complicaciones se les inicia el tratamiento de rescate con carboplatino, efectuando cuadro hemático completo y pruebas de función renal. Si se encuentra un Nitrógeno Ureico en sangre (BUN) mayor o igual a 25 mg/dl o un nivel de creatinina mayor o igual a 1.5 mg/ml, se solicita una depuración de creatinina en 24 horas, esperando que su valor este por encima de 80 mg/dl. Se hacen pruebas de función hepática y electrolitos si la clínica lo sugieren. Si ocurre deterioro renal o si se detecta hipoacusia de novo o en deterioro, se hace audiometría. Se hace incremento de dosis de

carboplatino hasta que se alcanza cualquier grado de toxicidad hemtologica grado IV, asumiéndose entonces la conducta de disminuir la dosis al nivel anterior. Esta ultima dosis es considerada entonces la máxima dosis tolerada por el paciente.

8. CRONOGRAMA.

Elaboración del Protocolo preliminar: Viernes 11, Sábado 12 y Domingo 13 de Septiembre de 1997.

Entrega del Protocolo al Director y Codirector: Lunes 15 de Septiembre.

Corrección de las sugerencias por ellos efectuadas: Martes 16 de Septiembre.

Entrega del protocolo con sus copias a la Oficina de Postgrado: Miércoles 16 de Septiembre.

Pendiente asignación de fecha para presentación oral del protocolo.

Recolección de datos del Martes 16 al Martes 23 de Septiembre.

Análisis estadístico: Miércoles 24 de Septiembre.

Entrega al Director y Codirector del Trabajo para revisión: Jueves 25 de Septiembre.

Corrección de sugerencias: Lunes 27 de Septiembre.

Pendiente asignación de fecha para presentación de trabajo final.

9. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA.

1. Malkin Mark G: Current drug protocols for adult primary Brain Tumors. Neuro-Oncology VI: Recent advances in diagnosis and treatment. Syllabus of the postgrate course Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, December 12-13,1996.
2. Harsh GR IV, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB: Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Neurosurgery 21:615-621,1987.
2. Leibel SA, Gutin PH, Wara WM, Silver PS, Larson DA, Edwards MSB, Lamb SA, Ham B, Weaver KA, Barnett C, Philips TL:Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high-activity iodine-125 sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:1129-139,1989.
3. Kornblith PL, Walker M:Chemotherapy for malignant Gliomas. J Neurosur 68:1-17,1988.
4. Prados MD:Treatment strategies for patients with recurrent brain tumors. Semin Radiat Oncol 1:62-68,1991.
5. Muggia FM:Overview of carboplatin. Replacing, complementing and extending the therapeutic horizons of cisplatin. Semin Oncol 16 (Suppl 5):7-13,1989.
6. De Graeff A, Slebos RJC, Rodenhuis S:Resistance to cisplatin and analoges:Mecanisms and potential clinical implications. Cancer Chemother Pharmacol 21:235-332,1988.
7. Buckner JC,Brown LD,Cascino TL:Phase II evaluation of infusional etoposide and cisplatin in patients with recurrent astrocytoma. J Neurooncol 9:249-254,1990.

8. Spence AM, Berger MS, Livingston RB:Phase I evaluation of high-dose intravenous cisplatin for treatment of adult malignant gliomas recurrent after choloroethylnitrosourea failure. J Neurooncol 12:187-191,1992.
9. Stewart DJ, Obryan RM, Al Sarraf M:Phase II study of cisplatin in recurrent astrocitomas in adults. A Southwest Oncology Group study. J Neurooncol 1:145-147,1983.
10. Doz F, Berens ME, Dougherty DV, Rosenblum ML:Comparision of the cytotoxic activities of cisplatin and carboplatin against glioma cell lines at pharmacologically relevant drug exposures. J Neurooncol 11:27-35,1991.
11. Poisson M, Pereon Y, Chiras J, Delattre JY:Treatment of recurrent malignant supratentorial gliomas with carboplatin (CBDCA).J Neurooncol 10:139-144,1991.
12. Twelves CJ, Ash CM, Miles DW, Thomas DG, Souhami RL:Activity and toxicity of carboplatin and iproplatin in relapsed high-grade glioma. Cancer Chemother Pharmacol 27:481-483,1991.
13. Walker RW, Dantis E, Shapiro WR:Treatment of recurrent glioma with carboplatin (CBDCA).Proc Am Soc Clin Oncol 6:72,1987.
14. Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ:Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma. A phase II study. J. Clin Oncol 9:860-864,1991.
15. Kaplan EL, Meier P:Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53:457-481,1958.
16. Warnick RE, Prados MD, Mack EE, Chandler KL, Doz F, Rabbil JE and Malec M: A fase II study of intravenous carboplatin for the treatment of recurrent gliomas. Jour of Neuro-oncol 19:69-74,1994.

10. ANEXOS.

Formato que se utilizara para la recolección de variables.

CARBOPLATINO E EL TRATAMIENTO DE GLIOMAS RECURRENTES.

1. IDENTIFICACION.

Paciente # _____

Nombre : _____ Tel _____

Historia Clínica: _____

2. VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS.

Edad : _____ anos.

Sexo : M F

Diagnostico histologico : GM AA OA

Tipo de protocolo en base a nitrosoureas previo: BCNU PCV

Numero de ciclos que completo _____

RESPUESTA.

3. VARIABLES CLINICAS.

Estado funcional (Indice de **Karnofsky**):

| | |
|--|--|
| Previo al carboplatino. | |
| Luego de primer ciclo de carboplatino. | |
| Luego del segundo ciclo. | |
| Luego del tercer ciclo. | |
| Luego del cuarto ciclo. | |
| Luego del quinto ciclo. | |
| Luego del sexto ciclo. | |
| Luego del septimo ciclo. | |
| Luego del octavo ciclo. | |
| Al mes de terminada la quimioterapia. | |
| A los tres meses de terminada. | |
| A los seis meses de terminada. | |
| A los nueve meses de terminada. | |
| A los doce meses de terminada. | |
| A los diez y ocho meses de terminado. | |
| A los veinticuatro meses de terminado. | |

Para calcular variables:

| Fecha: | Procedimiento : |
|--|------------------------|
| Diagnostico inicial de Glioma Maligno. | |
| Recurrencia pre tratamiento de rescate. | |
| Citoreduccion amplia previa al carboplatino. | |
| Inicio de la quimioterapia de rescate. | |
| Segundo ciclo de tratamiento. | |
| Tercero. | |
| Cuarto. | |
| Quinto. | |
| Sexto. | |
| Séptimo. | |
| Octavo. | |
| Recaída post tratamiento con carboplatino. | |
| Muerte | |
| Ultimo control | |

4. VARIABLES IMAGENOLOGICAS:

Tamaño (producto de los dos diametros mayores):

| Procedimiento: | Fecha: | Tamaño: |
|---|---------------|----------------|
| Recurrencia antes de tratamiento. | | |
| Luego de citoreduccion antes de carbo. | | |
| Recaída durante ciclos de carboplatino (ciclo: ___) | | |
| A la terminación de tto con carboplatino. | | |
| Posterior a los tratamientos con carbo. | | |
| Pre mortem. | | |

TOXICIDAD.

4. TOLERANCIA APLICACIÓN

| Ciclo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Nauseas | | | | | | | | |
| Vomito | | | | | | | | |
| Reaccion alergica | | | | | | | | |

Grados de la OMS : Nauseas : 0 - No presenta

1 - Ingesta razonable

2 - Ingesta disminuida significativamente pero puede comer

3 - Ingesta no significativa

Vomito : 0 - No presenta

1 - Un episodio en 24 horas

2 - De 2 a 5 episodios en 24 horas

3 - De 6 a 10 episodios en 24 horas

Reaccion alergica : 0 - No presenta

1 - Rash transitorio o temperatura <38 (que equivale a 100.4 F)

2 - Urticaria o fiebre >38, broncoespasmo leve

3 - Reaccion severa, broncoespasmo que requiere medicacion parenteral

4 - Anafilaxis

6. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

| Ciclo: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Cefalea tipo HTE | | | | | | | | |
| Vomito proyectil | | | | | | | | |
| Empeor amiento. | | | | | | | | |
| Nuevo deterior o | | | | | | | | |

7. HEMATOLOGICA.

| Ciclo: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Globulo s rojos. | | | | | | | | |
| Leucocit os | | | | | | | | |
| Plaqueta s | | | | | | | | |

Grados de la OMS : Globulos rojos : 0 - Hemoglobina normal.

- 1 - >10
- 2 - 8 a 9,9
- 3 - 6,5 a 7,9
- 4 - <6,5

Leucocitos : 0 - > 4000

- 1 - 3000 a 3900
- 2 - 2000 a 2900
- 3 - 1000 a 1900
- 4 - < 1000

Plaquetas : 0 - Normal

- 1 - 75000 a normal
- 2 - 50000 a 74900
- 3 - 25000 a 49900
- 4 - <25000

8. RENAL.

| Ciclo: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| BUN. | | | | | | | | |
| Creatinina. | | | | | | | | |
| Depuración creatinina. | | | | | | | | |

Grados OMS Creatinina : 0 - Normal

- 1 - <1,5 veces lo normal
- 2 - 1,5 a 3 veces lo normal
- 3 - 3,1 a 6 veces lo normal
- 4 - >6 veces lo normal

9. HEPATICA.

| Ciclo: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| SGOT. | | | | | | | | |
| SGPT. | | | | | | | | |
| FA. | | | | | | | | |

Grados de la OMS para Transaminasas y FA : 0 - Normales

- 1 - <2,5 veces lo normal
- 2 - 2,6 a 5 veces lo normal
- 3 - 5,1 a 20 veces lo normal
- 4 - >20 veces lo normal

10. OTOTOXICIDAD.

| Ciclo: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Ototoxicidad. | | | | | | | | |

Grados OMS : 0 - Normal

- 1 - Perdida auditiva asintomatica solo detectada con audiometria
- 2 - Tinnitus
- 3 - Perdida auditiva que interfiere con el desempeno, corregible con dispositivo
- 4 - Sordera no corregible

Instituto Nacional de Cancerología



INC002940