



ARTÍCULO ESPECIAL

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



Lucas Moreno<sup>a,b,\*</sup>, Miguel Angel García Ariza<sup>c</sup>, Ofelia Cruz<sup>d</sup>, Carlota Calvo<sup>e</sup>, Jose Luis Fuster<sup>f</sup>, Jose Antonio Salinas<sup>g</sup>, Cristina Moscardo<sup>h</sup>, Raquel Portugal<sup>i</sup>, Jose Manuel Merino<sup>i</sup> y Luis Madero<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Onco-Hematología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación La Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital de Cruces, Bilbao, Vizcaya, España

<sup>d</sup> Servicio de Hemato-Oncología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>f</sup> Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>g</sup> Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>h</sup> Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital General de Alicante, Alicante, España

<sup>i</sup> Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

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

Disponible en Internet el 13 de abril de 2016

## PALABRAS CLAVE

Citarabina liposomal;  
Diseminación  
leptomeníngea;  
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: [lmoren@ext.cnio.es](mailto:lmoren@ext.cnio.es), [lucas.moreno@salud.madrid.org](mailto:lucas.moreno@salud.madrid.org) (L. Moreno).

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 metastásica<sup>1</sup>. 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 sistémica<sup>2</sup>.

### 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 nerviosas<sup>3</sup>. 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 embrionarios<sup>4</sup>. El medulloblastoma, tumor maligno del SNC más frecuente en pediatría, muestra al diagnóstico una incidencia de metástasis del 20 al 30%. El 30% de los medulloblastomas 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 hedgehog<sup>5</sup>. En otros tumores embrionarios como

el grupo de tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (sPNET), incluyendo el pinealoblastoma, o el embryonal 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<sup>6,7</sup>. Estudios recientes en glioma difuso de protuberancia revelan que hasta un 38% de los pacientes muestran diseminación metastásica en la necropsia<sup>8</sup>. En el ependimoma se describe de un 9 a 20% de diseminación en el comienzo, que en recidiva aumentan<sup>9</sup>. La diseminación es infrecuente en tumores glioneurales, como el ganglioglioma o en el tumor disembrionoplásico neuroectodérmico, pero siempre constante en el raro tumor glioneural diseminado<sup>10</sup>. El grupo de tumores germinales malignos (germinomas, secretores y mixtos) presentan una frecuencia entre el 10 y el 20% de diseminación al diagnóstico<sup>11</sup>.

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 retinoblastoma<sup>12</sup>.

### 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 medulloblastoma 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 medulloblastoma 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 medulloblastoma ya irradiado<sup>13</sup>. Cuando la radioterapia no es

posible por haberse aplicado previamente o por la edad del paciente, una opción terapéutica para aumentar la penetración de quimioterapia en el SNC es la inyección directa de fármacos por vía intratecal<sup>14</sup>. Existe un número limitado de fármacos que pueden administrarse de forma segura en esta vía, más conocidos por su utilización en leucemia, aunque se está explorando la utilización de otros citostáticos (metotrexato, citarabina, topotecán o etopósido) y nuevos fármacos (interferón alfa, interleucina 2 o anticuerpo monoclonal anti-GD2). La administración intratecal mediante punción lumbar en el espacio subaracnoideo tiene la ventaja de superar la BHE. Las punciones lumbares repetidas y su anestesia/sedación tienen sus inconvenientes: riesgo de inyección inadecuada, cefalea pospunción, infección o hemorragia. La inserción de un reservorio Ommaya puede mejorar algunos de estas dificultades, en cuyo caso la medicación se inyecta directamente por vía intraventricular. Otros inconvenientes de la terapia intratecal son la circulación defectuosa del LCR, la obstrucción al flujo del LCR en pacientes con derivaciones ventrículo-peritoneales o ventrículo-atriales que impiden la administración intraventricular, por eliminar los fármacos ventriculares fuera del espacio de la circulación del LCR. Otra dificultad es la potenciación de neurotoxicidad, conocida con fármacos como metotrexato.

En este artículo se revisa la evidencia disponible acerca de la farmacología, la seguridad y la eficacia de citarabina liposomal intratecal para el tratamiento de los tumores del SNC con diseminación leptomeningea.

## Farmacología y farmacocinética

La citarabina (Ara-C) es un antimetabolito nucleósido de pirimidina análogo de citidina. A nivel intracelular, la citarabina se transforma en su metabolito activo citarabina-5'-trifosfato (ara-CTP). Es un fármaco específico de la fase S del ciclo celular que inhibe la síntesis de ADN (inhibidor competitivo de ADN polimerasa).

La vía de eliminación de la citarabina es a través de su conversión en su metabolito inactivo uracil-arabinósido (ara-U) seguida de su excreción urinaria. Tras su administración sistémica, la citarabina se metaboliza rápidamente en ara-U pero en el LCR la baja actividad de citidina deaminasa determina que la conversión en ara-U sea despreciable y la tasa de aclaramiento de citarabina en el LCR es similar a la tasa de flujo global del LCR: 0,24 ml/min<sup>15,16</sup>. A pesar de ello, probablemente existe variabilidad entre pacientes en las concentraciones de citidín deaminasa en cerebro y LCR y parece incrementarse con la edad<sup>16</sup>.

Los 3 fármacos antitumorales que habitualmente se administran por vía intratecal son metotrexato, citarabina e hidrocortisona. Tanto metotrexato como citarabina son agentes con actividad específica en la fase S del ciclo celular y, por tanto, su eficacia se incrementa si se prolonga en el tiempo su concentración citotóxica<sup>15,16</sup>.

La semivida de eliminación de la citarabina libre tras su inyección intratecal es de solo 3,4 h. Los tumores sólidos tienen una tasa de proliferación más lenta que las leucemias y los niveles de concentraciones citotóxicas necesarias son superiores a lo que requeriría la administración repetida de inyecciones intratecales para mantener tales concentraciones en el LCR<sup>15</sup>.

La citarabina liposomal es una formulación de citarabina cuya preparación consiste en la introducción de la solución acuosa del fármaco en cápsulas o partículas esféricas multivesiculares<sup>15-18</sup> que constituyen vesículas de membranas concéntricas, compuestas por una o múltiples bicapas fosfolipídicas que encierran un volumen acuoso en su interior permitiendo que la citarabina se libere gradualmente al LCR. Tras la administración intratecal se observa un pico de citarabina libre a las 5 h en ventrículo y saco lumbar. La exposición al principio activo en los ventrículos o a nivel lumbar es similar, con independencia de la vía de administración.

La dosis de citarabina liposomal recomendada en adultos es de 50 mg en inyección intratecal cada 2 semanas, lo que conduce a una semivida de eliminación de citarabina libre del LCR de 80 h en comparación con las 3,4 h de la citarabina no liposomal<sup>17</sup>.

A diferencia de la superficie corporal que continúa incrementándose a lo largo de la infancia y la adolescencia, el volumen del LCR, como el perímetro craneal, se incrementa rápidamente durante los primeros años de vida, alcanzando el volumen adulto a la edad de 3-4 años<sup>19</sup>. Las dosis de citarabina liposomal ensayadas en niños se basan en este principio.

La [tabla 1](#) resume los datos farmacológicos disponibles respecto al uso de citarabina liposomal en población pediátrica.

Los estudios en menores de 3 años obtuvieron datos similares a los obtenidos en niños mayores pero inferiores a los obtenidos en adultos<sup>15,17,18</sup>. Las concentraciones de citarabina libre obtenidas en LCR intraventricular tras administración mediante punción lumbar eran comparables con las obtenidas tras su administración intraventricular, lo que demuestra que la citarabina se extiende por el neuroeje tras la inyección lumbar. Por el contrario, las concentraciones de citarabina encapsulada se redujeron más rápidamente tras su administración lumbar en comparación con la vía intraventricular. Se concluyó que, en los menores de 3 años, con 25 mg de citarabina liposomal intratecal se obtiene la misma exposición al fármaco que con las dosis de 35 mg en niños mayores de 3 años y 50 mg en adultos, respectivamente<sup>15</sup>.

El mismo grupo de investigadores exploró la farmacocinética de citarabina liposomal intratecal administrada cada 2-4 semanas a dosis de 35 mg en niños de edad entre 3 y 10 años (8 pacientes) y 50 mg en niños mayores de 10 años (7 pacientes)<sup>16</sup>.

Estos estudios han demostrado que la formulación liposomal de citarabina proporciona niveles citotóxicos prolongados tras su administración intratecal en niños. La vida media más prolongada que se obtiene en niños pequeños podría obedecer a la menor concentración de citidín deaminasa en el LCR en este grupo de pacientes.

## Dosis pediátrica y administración

### Dosis recomendada y régimen de administración

La citarabina liposomal está autorizada en España para pacientes adultos con meningitis linfomatosa. Como ocurre con otros fármacos de uso habitual en pediatría para los que

**Tabla 1** Estudios pediátricos de farmacología y farmacocinética de citarabina liposomal

Estudio	Nº /Diagnostico	Dosis	Farmacología	Conclusión
Fase I: Bomgaars et al. (2004)	19 pacientes con infiltración de SNC por leucemia, linfoma o tumores sólidos (3-21 años)	Escalada de dosis: 25 mg seguida de 35 y 50 mg	Pico a las 1-2 h de administración Semivida 50-57 h	Dosis recomendada para mayores de 3 años: 35 mg La administración lumbar o en reservorio consigue concentraciones prolongadas > 7 días
Peyrl et al. (2009)	4 niños menores de 3 años (11-35 meses) con tumores SNC malignos	25 mg	Pico a la hora de administración Semivida 59,3 -56,7 h	Se consiguen concentraciones prolongadas hasta 14 días En menores de 3 años, con 25 mg se consigue la misma exposición que en niños mayores con la dosis de 35 mg
Peyrl et al. (2014)	15 pacientes (8 de 3-10 años y 7 > 10 años)	35 mg para ≤ 10 años 50 mg para > 10 años	Semivida 31,5-40,9 h en los menores y 43,7-36,4 horas para los > 10 años	Se detectan niveles citotóxicos a la semana en la mayoría de los pacientes

no se ha completado un plan de investigación pediátrica, existe experiencia publicada de diversos ensayos clínicos, estudios farmacocinéticos y estudios retrospectivos recogiendo la práctica clínica. Por esto, parece haber consenso respecto a las dosis que se pueden recomendar para la edad pediátrica. En cualquier caso, este uso fuera de la ficha técnica debe ser siempre aprobado por las instancias necesarias en cada hospital, incluyendo la decisión de un comité multidisciplinar que evalúe el balance entre beneficios y riesgos en cada caso individual, así como de un consentimiento informado por parte de los padres o tutores legales respecto al uso fuera de la ficha técnica, incluyendo los beneficios esperados, las posibles toxicidades y las alternativas terapéuticas.

Las dosis recomendadas (por administración) se recogen en la [tabla 2](#). Es preciso destacar que la dosis en menores de 3 años debe ser individualizada, empezando con una dosis baja, como 1 mg/kg, que puede ser aumentada hasta un máximo de 25 mg en siguientes administraciones.

### Profilaxis con esteroides

Diversos estudios han demostrado que el uso de esteroides disminuye la incidencia y la severidad de aracnoiditis asociada al uso de citarabina liposomal, siendo la administración concomitante de esteroides intratecales la intervención con mejor resultado. Por tanto, es recomendable administrar dexametasona intratecal (véase la [tabla 2](#)) con cada administración. En algunos pacientes se puede sustituir dexametasona por hidrocortisona intratecal con mejor tolerancia<sup>20</sup>. Asimismo es recomendable la administración de dexametasona por vía oral en los 3 a 5 días tras la administración de citarabina liposomal, con una dosis o régimen que se puede adaptar a cada paciente.

### Forma de administración

La administración se realiza mediante punción lumbar o punción de un reservorio tipo Ommaya. Es preciso que el procedimiento se haga bajo sedoanalgesia profunda y con un facultativo designado para la sedación y otro para la administración. Tras extraer LCR, la citarabina liposomal debe administrarse lentamente en 1-5 min y posteriormente la dexametasona intratecal a lo largo de un minuto. Cuando se administre a través de punción lumbar, el paciente debe permanecer en decúbito al menos una hora. La administración la debe hacer un facultativo con experiencia demostrada en la realización de punciones lumbares y administración de quimioterapia intratecal.

**Régimen de administración.** Según la ficha técnica, las primeras 5 dosis se administraran cada 2 semanas y posteriormente cada 4 semanas hasta 5 dosis más. No existen datos sobre el uso continuado de citarabina liposomal tras 10 dosis y los facultativos evaluarán el balance entre beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento en cada caso.

Es recomendable realizar citología del LCR en cada administración para monitorizar la respuesta citológica (en caso de positividad del LCR inicial), así como realizar controles con RM craneoespinal cada 8-12 semanas para evaluar la respuesta de la diseminación leptomeningea

### Toxicidad

En los estudios en adultos las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, aracnoiditis, pirexia, debilidad, náuseas, vómitos, confusión, diarrea, trombocitopenia y cansancio. Las principales toxicidades graves (en < 10% de los pacientes) son mielopatía, convulsiones, somnolencia extrema, hemiplejía, alteraciones visuales, sordera y parálisis de pares craneales. También se han observado síntomas

**Tabla 2** Dosis y régimen de administración de citarabina liposomal en pacientes pediátricos

Rango de edad	Dosis de citarabina liposomal	Profilaxis con corticoides
Mayores de 18 años	50 mg	4 mg de DXM intratecal 4 mg DXM oral/iv cada 12 h por 2-3 día
10-18 años	50 mg	4 mg de DXM intratecal 4 mg DXM oral/iv cada 12 h por 2-3 días
3-10 años	35 mg	2 mg de DXM intratecal 0.15 mg/kg/dosis (máximo 4 mg/dosis) DXM oral/iv cada 12 h por 2-3 días
< 3 años	Individualizar la dosis	1 mg de DXM intratecal 0.15 mg/kg/dosis (máximo 4 mg/dosis) DXM oral/iv cada 12 horas por 2-3 días

DXM: dexametasona.

y signos de neuropatía periférica, como dolor, parestesias e incluso incontinencia defecatoria y urinaria.

Los datos sobre toxicidad en niños son escasos (véase la [tabla 3](#)). En general, la toxicidad parece ser ligeramente menor que la reportada en adultos. El 47% de los niños no presentó reacciones adversas. Las más comunes (más del 5%) fueron: cefalea, aracnoiditis, déficits neurológicos, síndrome de cauda equina, convulsiones y papiledema e inflamación en el punto de punción lumbar.

### Eficacia en tumores de sistema nervioso central

Uno de los fármacos más estudiados en la última década para administración intratecal para tratamiento o profilaxis de la diseminación leptomeningea ha sido la citarabina liposomal.

A fecha de esta revisión, no existen estudios aleatorizados comparando la eficacia de citarabina liposomal con otros fármacos en la población pediátrica.

Como ocurre en muchos casos pediátricos, se utilizan los datos de estudios en adultos para valorar su posible uso. Se ha demostrado una respuesta citológica en el LCR en adultos con diseminación leptomeningea en diferentes tipos histológicos, como cáncer de pulmón, melanoma, PNET y meduloblastoma, entre otros<sup>21</sup>.

Estudios en adultos en comparación con metotrexato intratecal parecen mostrar una tendencia no estadísticamente significativa a una mayor respuesta a citarabina liposomal. Sí se han demostrado diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión neurológica (mediana de 30 días con metotrexato vs. 58 días con citarabina liposomal)<sup>22</sup>.

**Tabla 3** Toxicidades más frecuentes reportadas asociadas a citarabina liposomal en pacientes pediátricos

Tipo	Navajas et al. (2012) N = 11 SNC	Benash et al. (2007) N = 5 LLA R, LMA R, SNC	Benash et al. (2009) N = 19 SNC	Lassaleta et al. (2009) N = 9 SNC, LNH, Rabd	Peyrl et al. (2009) N = 6 SNC	Sommer et al. (2008) N = 3 SNC	Total N = 53
Cefalea	5	0	0	1	1	3	10 (18,8%)
Déficit neurológico	2	0	2	0	0	1	5 (9,4%)
Aracnoiditis	1	0	4	2	0	2	9 (16,9%)
Síndrome cauda equina	1	1	0	1	0	1	4 (7,5%)
Irritabilidad	1	0	0	1	0	0	2 (3,7%)
Náuseas o Vómitos	2	0	0	0	0	0	2 (3,7%)
Fiebre	2	0	0	0	0	0	2 (3,7%)
Encefalopatía aguda	0	1	0	0	0	0	1 (1,8%)
Convulsiones	1	1	0	1	0	0	3 (5,6%)
Papiledema	0	0	0	0	0	3	3 (5,6%)
Radiculopatía	0	0	0	0	0	1	1 (1,8%)
Inflamación pospunción	0	0	0	0	0	2	2 (3,7%)
Infección pospunción	0	0	0	0	0	1	1 (1,8%)
Ninguno	3	2	11	4	5	0	25 (47,1%)
Grado IV	0	0	2	0	0	0	2 (4,2%)

**Tabla 4** Datos de eficacia de citarabina liposomal en pacientes pediátricos con tumores del SNC

Estudio	N.º/ diagnóstico	Edad	Terapia intratecal	Otra terapéutica	Estatus	Seguimiento
Partap et al. (2010)	17 SNC (embrionarios) 5 de novo 12 recidivas	< 30	6 dosis (1-16)	Quimioterapia + RTX	5/17 vivos 4/5 1/12	48 meses
Benesch et al. (2009)	19 SNC 14 SNC (embrionarios) 5 SNC otros	< 23	4 dosis (1-10)	Quimioterapia + RTX	13/19 vivos 3 en RC	12 meses
Lassaletta et al. (2009)	9 SNC 5 SNC (embrionarios) 4 SNC otros	< 4	4 dosis (1-7)	Quimioterapia 2 RTX	5/9 vivos	20 meses
Peryl et al. (2012)	16 SNC (embrionarios) En recidiva 5 no Depocyte	0-12	10 dosis (1-18)	Metronómica	10/16 vivos 7/11 vivos con Dep.	33 meses (10-58)
Bomgaars et al. (2004)	7 SNC 6 SNC (embrionarios)	3- 21	3 dosis (2-10)	Quimioterapia	7/7 fallecidos	
Mastronuzzi et al. (2013)	3 SNC (embrionarios)	6-17	No especificado	Quimioterapia	2/3 vivos con enfermedad	10 meses
Slavc et al. (2014)	8 SNC (ATRT)	0-17	5 dosis (solo 5 pacientes CL)	Quimioterapia + RTX	8/8 vivos	16-197 meses
Navajas et al. (2012)	20 SNC 15 SNC (embrionarios) 5 SNC otros	8 meses- 18 años)	5 dosis (1-9)	Quimioterapia	10/18 vivos (2 n.c.) 6/13 vivos (2 n.c.)	> 180 días
Peryl et al. (2014)	16 SNC 9 SNC (embrionarios) 7 otros	3-18 años	6 dosis (3-18)	Quimioterapia	8/16 vivos 6/9 vivos	6-69 meses
Nygaard et al. (2011)	1 (meduloblastoma)	14	13 dosis	Metronómica	Vivo	34 meses
Total	116 SNC/94 embrionarios				60/114 vivos	

CL: citarabina liposomal; n.c.: no consta; RC: remisión completa; RTX: radioterapia; SNC: sistema nervioso central.

En tumores cerebrales de edad pediátrica todos los estudios son de rama única y en muchos se mezclan pacientes de nuevo diagnóstico con pacientes en recaída, así como su uso profiláctico frente al uso terapéutico, haciendo difícil extraer conclusiones sólidas.

Se han comunicado aproximadamente 100 casos de niños y adolescentes afectados de tumores del SNC tratados con citarabina liposomal (véase la tabla 4), frecuentemente en combinación con otra modalidad terapéutica, la mayoría de ellos con tumores de origen embrionario en situación de recidiva. Se han descrito respuestas citológicas en el tratamiento de la diseminación leptomenínea, con aceptable perfil de toxicidad pero sin poder demostrar claramente que esta eficacia citológica se traslade en mejoría de la supervivencia.

Un estudio multicéntrico nacional incluyó 20 casos de tumores de SNC con diseminación leptomenínea:

4 ependimomas, 10 meduloblastomas, 3 PNET supratentoriales y otros 3 casos, incluyendo casos de nuevo diagnóstico y recaídas<sup>23</sup>. Además recibieron quimioterapia concomitante sin radioterapia en la mayoría de los casos. Se observó respuesta en 11 de 19 casos (59%), siendo completa en 5 casos, y parcial en 6 casos. La respuesta fue neurológica en 11 de 19 casos y citológica en 7 de 10 casos valorables, con una supervivencia libre de progresión mediana de 180 días y efectos secundarios en 11 de 20 casos.

En tumores embrionarios, otra serie presenta un estudio retrospectivo en menores de 30 años: 5 casos de nuevo diagnóstico (3 ATRT, 2 PNET supratentorial) y 12 en recaída (todos ellos meduloblastomas)<sup>24</sup>. Ninguno de los pacientes sin afectación citológica inicial la desarrolló durante el tratamiento. En 6 casos con citología positiva al inicio del tratamiento, se consiguió su aclaramiento en 2 de ellos tras 3 dosis de media. La supervivencia observada fue de 4/5



de los casos de novo y 1/12 de los de recaídas (media 26,8 meses). Se ha comunicado otra serie con terapia antiangiogénica concomitante con buena respuesta en casos de meduloblastoma. En el caso del ATRT se han publicado resultados prometedores en una muestra reducida de pacientes<sup>25</sup>. Será preciso llevar a cabo un estudio fase II para evaluar la eficacia de la citarabina liposomal en tumores embrionarios del SNC.

En el momento actual, no existen estudios para dar una recomendación con un alto grado de evidencia. Aun así, los pacientes con tumores del SNC con diseminación leptomeníngea presentan un pronóstico muy pobre y con frecuencia no tienen alternativas terapéuticas con un potencial curativo. Por tanto, es posible considerar el uso de citarabina liposomal en diversas situaciones:

- 1.<sup>a</sup> o subsecuentes recaídas de PNET supratentorial o meduloblastoma con diseminación leptomeníngea.
- 1.<sup>a</sup> o subsecuentes recaídas de ependimoma con diseminación leptomeníngea.
- En el momento del diagnóstico en pacientes afectados de ATRT hasta el inicio de radioterapia.
- En pacientes con diseminación leptomeníngea en cualquier otro tumor del SNC, excluyendo gliomas hasta el inicio de la radioterapia o en pacientes en los que no se puede administrar radioterapia (p. ej., menores de 3 años).

## Conclusiones

Los tumores pediátricos embrionarios del SNC con diseminación leptomeníngea continúan planteando retos significativos para el oncólogo pediátrico, por la falta de alternativas terapéuticas tanto en el momento de la recaída, como incluso para algunos casos de mal pronóstico desde el diagnóstico. La administración de citarabina liposomal por vía intratecal es una alternativa que puede considerarse en estos casos seleccionados. El perfil de toxicidad es aceptable en tanto que se utiliza la profilaxis con dexametasona intratecal y oral, y la administración se realiza en centros con experiencia en el tratamiento de tumores del SNC. Aunque su papel a largo plazo todavía no se ha establecido en grandes estudios, se han comunicado respuestas citológicas y clínicas en una proporción de pacientes con tumores de alto riesgo y en recaída múltiple.

## Conflicto de intereses

Todos los autores de este artículo han participado en un advisory board sobre el uso de citarabina liposomal en pacientes pediátricos.

## Bibliografía

1. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 2011;331:1559–64.
2. Mammoser AG, Groves MD. Biology and therapy of neoplastic meningitis. *Curr Oncol Rep*. 2010;12:41–9.
3. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology*. 2010;74:1449–54.
4. Meyers SP, Wildenhain SL, Chang JK, Bourekas EC, Beattie PF, Korones DN, et al. Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine: Contrast-enhanced MR findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1757–65.
5. Wang X, Dubuc AM, Ramaswamy V, Mack S, Gendoo DM, Remke M, et al. Medulloblastoma subgroups remain stable across primary and metastatic compartments. *Acta Neuropathol*. 2015;129:449–57.
6. Buschmann U, Gers B, Hildebrandt G. Pilocytic astrocytomas with leptomeningeal dissemination: biological behavior, clinical course, and therapeutic options. *Childs Nerv Syst*. 2003;19(5-6):298–304.
7. von Hornstein S, Kortmann RD, Pietsch T, Emser A, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Impact of chemotherapy on disseminated low-grade glioma in children and adolescents: Report from the HIT-LGG 1996 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:1046–54.
8. Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, Becher O, Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: Diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathol*. 2014;128:573–81.
9. Zacharoulis S, Ji L, Pollack IF, Duffner P, Geyer R, Grill J, et al. Metastatic ependymoma: A multi-institutional retrospective analysis of prognostic factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:231–5.
10. Rodriguez FJ, Perry A, Rosenblum MK, Krawitz S, Cohen KJ, Lin D, et al. Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: A distinctive clinicopathologic entity. *Acta Neuropathol*. 2012;124:627–41.
11. Dufour C, Guerrini-Rousseau L, Grill J. Central nervous system germ cell tumors: An update. *Curr Opin Oncol*. 2014;26:622–6.
12. Wiens AL, Hattab EM. The pathological spectrum of solid CNS metastases in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14:129–35.
13. Massimino M, Gandola L, Spreafico F, Biassoni V, Luksch R, Collini P, et al. No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1358–63.
14. Kerr JZ, Berg S, Blaney SM. Intrathecal chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;37:227–36.
15. Peyrl A, Saueremann R, Traunmueller F, Azizi AA, Gruber-Olipitz M, Gupper A, et al. Pharmacokinetics and safety of intrathecal liposomal cytarabine in children aged < 3 years. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:265–71.
16. Peyrl A, Saueremann R, Chocholous M, Azizi AA, Jager W, Hoferl M, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine in children and adolescents following age-adapted dosing. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:165–73.
17. Kim S, Chatelut E, Kim JC, Howell SB, Cates C, Kormanik PA, et al. Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101. *J Clin Oncol*. 1993;11:2186–93.
18. Bomgaars L, Geyer JR, Franklin J, Dahl G, Park J, Winick NJ, et al. Phase I trial of intrathecal liposomal cytarabine in children with neoplastic meningitis. *J Clin Oncol*. 2004;22:3916–21.
19. Bleyer AW. Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. II. An improved dosage regimen derived from age-related pharmacokinetics. *Cancer Treat Rep*. 1977;61:1419–25.
20. Sanchez-Gonzalez B, Llorente A, Sancho JM, Panizo C, Guinea JM, Cladera A, et al. A new modified prophylactic scheme against liposomal cytarabine-induced arachnoiditis in adult patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:892–3.
21. Rueda Dominguez A, Olmos Hidalgo D, Viciano Garrido R, Torres Sanchez E. Liposomal cytarabine (DepoCyte) for the treatment of neoplastic meningitis. *Clin Transl Oncol*. 2005;7:232–8.

22. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1999;5:3394-402.
23. Navajas A, Lassaletta A, Morales A, Lopez-Ibor B, Sabado C, Moscardo C, et al. Efficacy and safety of liposomal cytarabine in children with primary CNS tumours with leptomeningeal involvement. *Clin Transl Oncol.* 2012;14:280-6.
24. Partap S, Murphy PA, Vogel H, Barnes PD, Edwards MS, Fisher PG. Liposomal cytarabine for central nervous system embryonal tumors in children and young adults. *J Neurooncol.* 2011;103:561-6.
25. Slavc I, Chocholous M, Leiss U, Haberler C, Peyrl A, Azizi AA, et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: Improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992-2012. *Cancer Med.* 2014;3:91-100.