



Actualidades en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central en pediatría

Dra. Marta M. Zapata-Tarrés,* Dr. Roberto Rivera Luna**

RESUMEN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) ocupan el segundo lugar de los cánceres en México y tienen elevada morbimortalidad. Los factores pronósticos para cada tipo histológico son la edad, el tipo de resección quirúrgica efectuada y la localización anatómica. El progreso de la tecnología y el mejor conocimiento de la fisiopatología del cáncer han hecho aparecer nuevas técnicas de laboratorio que permiten identificar genes involucrados en estas neoplasias; nuevos equipos de diagnóstico y de tratamiento quirúrgico que están tratando de cambiar el tratamiento de estos tumores. Se espera que los avances en biología molecular permitan encontrar marcadores *in situ* o circulantes que expliquen los diferentes desenlaces de pacientes con la misma variedad histopatológica de tumor a fin de ofrecer nuevas opciones terapéuticas. Asimismo, las nuevas tecnologías de tratamiento, como la radioterapia con acelerador lineal o la cirugía con estereotaxia por ejemplo, han permitido cambiar conductas de tratamiento, sobre todo en pacientes menores de tres años. Finalmente, se están investigando nuevos fármacos, el valor de la inmunoterapia, de la terapia génica, etc. Los pacientes con tumores de SNC tienen supervivencias cortas con una calidad de vida muy por debajo de lo deseable para un niño.

Palabras Clave: Tumores del sistema nervioso central, inmunoterapia, radioterapia, terapia génica, estereotaxia.

ABSTRACT

Central nervous system (CNS) cancer tumors are the second most frequent in childhood in Mexican children with a high morbi-mortality. Risk factors are age, surgical resection and anatomic localization. Advanced technology and knowledge of cancer physiopathology, have prompted the creation of new techniques for the study of genes involved in these tumors. New diagnoses and surgical techniques are changing the treatment of CNS tumors. We expect that molecular biology will permit the identification of either *in situ* or circulating markers indicating why patients with the same histopathological diagnosis have different outcomes. Radiotherapy with lineal accelerator and/or stereotaxic surgery have changed the outcome of patients under three years of age. Many drugs, immunotherapy, genetic therapy are under research. CNS tumors are still one of childhood tumors with low survival and poor quality of life.

Key Words: Central nervous system tumors, immunotherapy, genetic therapy, stereotaxic surgery.

El cáncer en México ocupa el segundo lugar en niños de cinco a 14 años de edad. La tasa de mortalidad en menores de 15 años aumentó 20.3% en el periodo 1980-1995. Su frecuencia en el mundo es de aproximadamente 2.8 casos por 100,000 niños por año. La mortalidad general es 45%; sin embargo, la morbilidad es más elevada y alcanza cifras hasta de 80% en algunas series pues es

causa de retraso psicomotor, paresias, alteraciones de la conducta, del lenguaje, etc.⁴ El objetivo general de su tratamiento es mantener tasas de supervivencia con la menor cantidad de secuelas. Esto es posible gracias a los mejores métodos diagnósticos, terapéuticos, de rehabilitación y seguimiento.^{1,2,3}

Los tumores del SNC deben clasificarse en grupos de riesgo a fin de que reciban el mejor tratamiento posible. La clasificación debe basarse en el tipo de cirugía inicial: magnitud-porcentaje de resección; tipo histológico; edad, mayor o menor de tres años; localización: supra e infratentorial.

Como en otras patologías oncológicas, se está tratando de describir las características moleculares de estos tumores para una mejor caracterización y de esta manera conocer su comportamiento biológico. Existe una serie de indicadores moleculares de

* Alumna de la maestría en Ciencias Médicas

** Subdirector de Hemato-Oncología
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Marta M. Zapata Tarrés. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: febrero, 2004. Aceptado: junio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

proliferación celular como el marcador nuclear Ki-67, el p53, las ciclinas, el índice de DNA, las telomerasas, la presencia o no de receptores de tirosin-cinasas. También se han descrito una serie de alteraciones cromosómicas que se han tratado de relacionar con el pronóstico. Todo este esfuerzo se ha hecho para aplicar mejores tratamientos.^{5,6,DE1.}

El objetivo del presente trabajo es mostrar los avances realizados en investigación básica y en tecnológica, que han ayudado a eliminar ciertos prejuicios acerca de algunas modalidades de tratamiento como la radioterapia. También ha servido para tener conductas más conservadoras en algunos casos con la finalidad de no ir en mayor detrimento de la calidad de vida de los pacientes; más agresivas, en los casos en los que la rápida evolución de los tumores lo justifica.

Inicialmente se describirán brevemente la clasificación histopatológica y los factores pronósticos que se usan en la actualidad con objeto de proponer una base para exponer las principales líneas de investigación que se están llevando a cabo en el mundo, así como los cambios en las conductas de tratamientos en estudio.⁷

CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

El avance tecnológico con mejores microscopios, métodos y conocimiento de la biología celular han permitido conocer el ciclo celular, los eventos que ocurren para reparar el daño al material genético y finalmente expresar de una manera más lógica la fisiopatología del cáncer.

En relación al SNC, esto ha permitido describir de manera más detallada cada tumor y no englobar en un mismo grupo a diversos tumores que puedan comportarse de forma distinta y por lo tanto, requerir un abordaje terapéutico diferente. Actualmente los tumores del SNC se clasifican de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud como se muestra en el cuadro 1.⁸

Factores pronósticos utilizados en la actualidad

Los factores pronósticos dependen de la variedad histopatológica. Los más utilizados en pediatría son:

- Tipo de cirugía inicial: magnitud o porcentaje de la resección.

- Edad: mayor o menor de tres años.
- Localización: supra o infratentorial.

Cuadro 1. Clasificación de los tumores por la organización mundial de la salud (modificada para pediatría)

Tumores gliales

1. Astrocitoma astrocítico
Astrocitoma anaplásico
Tumor subependimal de células gigantes
Glioma gigantecelular
2. Tumores oligodendrogliales
Oligodendroglioma
Oligodendroglioma anaplásico
3. Tumores ependimales
Ependimoma
Ependimoma anaplásico
Ependimoma mixopapilar
4. Tumor de plexos coroides
Papiloma de plexos coroides
Tumor anaplásico de plexos coroides
5. Glioma mixto
6. Glioblastoma multiforme

Tumores neuronales

1. Gangliocitoma
2. Ganglioglioma
3. Ganglioglioma anaplásico

Tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP)

1. TNEP
2. TNEP con diferenciación astrocítica, ependimal, neuronal
3. Medulopitelioma

Tumores pineales

1. Pineocitoma
2. TNEP

Se siguen utilizando actualmente, ya que a lo largo de los años de tratamiento de estos tumores, no han aparecido otros que pongan en duda su utilidad clínica. Son factores establecidos en base a la variedad histológica y a la experiencia de cada hospital. Su impacto en las decisiones terapéuticas varía de acuerdo a cada centro.⁴

Como en otras neoplasias malignas, la citoreducción juega un papel básico, por lo que la magnitud de la cirugía inicial es determinante para la evolución del paciente. Sin embargo, las estructuras involucradas por la neoplasia también determinan la aparición o no de las secuelas.⁹

La edad menor de tres años es de mal pronóstico. En este grupo de edad la morbilidad aumenta con la

radioterapia. El tamaño y la cercanía de algunas estructuras anatómicas afectadas limita la extensión de los tratamientos quirúrgicos. Por ejemplo, en los tumores de bajo grado, la radioterapia juega un papel primordial y marca una diferencia sustancial en la supervivencia así como en la calidad de vida. La toxicidad sobre la mielina que a largo plazo causa alteraciones motoras, cognitivas y de comportamiento, ha limitado su uso en menores de tres años ya que a esta edad el proceso de mielinización no ha terminado. Otro hecho que aumenta la morbilidad en este grupo de edad es que los diagnósticos se realizan tardíamente ya que las fontanelas no están cerradas lo que retrasa la aparición de los síntomas y por ende el diagnóstico.^{10,11}

Finalmente la localización anatómica de los tumores es importante para el pronóstico. Las neoplasias supratentoriales tienen mejor pronóstico que las infratentoriales debido a las estructuras vecinas que pueden ser dañadas durante la cirugía o la radioterapia que limitan la extensión de los tratamientos; las neoplasias originadas en la línea media tienen mejor pronóstico en general que las originadas en los hemisferios cerebrales. Asimismo, los tumores hipotalámicos y del quiasma permiten una sobrevida global excelente.¹² No existen tablas o escalas pronósticas para estimar la influencia de estos factores y que permitan tomar en forma confiable la mejor decisión, tomando en cuenta la vida de los pacientes así como la calidad de la misma.^{DE2}

Caracterización molecular de los tumores del sistema nervioso central

Desde el punto de vista genético, el cáncer es el resultado de una serie de mutaciones acumuladas, que conducen a la activación de oncogenes, a la inactivación de genes supresores o ambos problemas. Actualmente se postula que el desarrollo de un tumor primario del SNC es consecuencia de un cúmulo de alteraciones genéticas en las células cerebrales. Cada una de estas mutaciones contribuye a la inducción progresiva de un fenotipo más maligno. Tradicionalmente el conocimiento de la biología de los tumores de SNC se ha establecido por el estudio de genes específicos o de regiones cromosómicas. Por este método se han descrito varias aberraciones cromosó-

micas o cambios en la expresión de algunos genes. Sin embargo la información es limitada, ya que en la biología o en la generación de este tipo de neoplasias participan múltiples genes.¹³

Recientemente se han descrito nuevas tecnologías que permiten estudiar simultáneamente varios genes implicados en la carcinogénesis, lo que es básico para el estudio del cáncer. Estas técnicas son los microarreglos con cADN, oligonucleótidos o tejidos.¹⁴

Microarreglos con oligonucleótidos y cADN

Estas dos técnicas parecen facilitar la descripción del perfil molecular de estos tumores detectando la expresión de genes. Un "chip" para un gen puede analizar un gran número de genes. Actualmente se puede utilizar para estudiar múltiples muestras. Un ejemplo es la técnica que utiliza un filtro inmóvil que permite caracterizar más de 65,000 genes distintos.

Estas técnicas también permiten analizar un mismo tumor en diferentes momentos de su evolución, lo que en un futuro nos ayudará a conocer mejor la fisiopatología de estas neoplasias.

Por lo tanto, los microarreglos con oligonucleótidos y cADN son útiles para identificar decenas a centenas de genes con potencial cancerígeno; sin embargo, estos genes deben ser evaluados *in situ* para poder ser validados en cuanto a su significado pronóstico o potencial terapéutico.

Una de las desventajas de estas técnicas es que se realizan a partir de ARN que es un material lábil y para realizarse requieren muestras relativamente grandes de tejido.

Microarreglos en tejidos

Para evitar estas limitaciones existe la técnica de microarreglo en el tejido que permite estudiar simultáneamente varias muestras de tejido relativamente pequeñas (0.4-0.6 mm de diámetro x 3-4 mm de altura en parafina). Se pueden estudiar hasta 1000 muestras para analizar ADN, ARN o proteínas.

Estas técnicas tienen la ventaja de ser reproducibles y de alta confiabilidad. Una desventaja de esta técnica es la dificultad para describir a los tumores en total debido a la gran heterogeneidad en las distintas regiones de una misma lesión. Se ha observado que la obtención de muestras de varias regiones no es tan útil;

sin embargo, se está estudiando la utilidad de la microdissección con rayo láser.^{DE3}

El glioblastoma multiforme, ejemplo de tumoración primaria fatal del SNC

Los gliomas son el tumor primario más frecuente del SNC. Los subtipos son astrocíticos, oligodendrogiales o ependimales. El glioblastoma multiforme es el tumor de alta malignidad más frecuente; a pesar de los avances tecnológicos para su diagnóstico y tratamiento, la supervivencia es todavía menor a un año. En este tipo de tumores el estudio está enfocado al análisis del receptor para el factor de crecimiento epidermoide y el receptor de crecimiento derivado de plaquetas como oncogenes. Los cromosomas 1p, 9p, 10, 17p, 19q y 22q se han estudiado como genes supresores de tumor.

Un gen supresor de tumor implicado en la patogénesis de esta neoplasia es el p53 localizado en el cromosoma 17p. Este gen participa en varias funciones celulares como el ciclo celular, la reparación de ADN, la estabilidad genómica y la apoptosis. La mutación en este gen correlaciona casi con el 50% de estos tumores.^{14,15}

Otro dato es la pérdida de p16 que se encuentra en el cromosoma 9. Este gen regula entre otros, el ciclo celular. Otro gen supresor de tumor está en el cromosoma 22q. En el 20 a 30% de estos tumores se observa una delección sin que hasta ahora se pueda definir el gen. En el 70% de los casos de este tumor se ha observado pérdida de la heterocigocidad en el cromosoma 10. Se ha especulado que la pérdida del gen PTEN/MMAC es responsable de la progresión de esta neoplasia, ya que se ha descrito principalmente en glioblastomas anaplásicos.

Estos hallazgos realizados principalmente en estudios histopatológicos se están correlacionando con la evolución clínica de los pacientes y sus respuestas al tratamiento, con objeto de poder utilizarlos como marcadores pronósticos, con un elevado significado estadístico.

Se espera que las nuevas técnicas de microarreglos permitan estudiar las diferencias en la expresión de genes en tejido normal y tejido neoplásico a gran escala. Esto permitirá conocer los procesos de transformación maligna, desarrollo y progresión de los gliomas por ejemplo.

Aunque estas técnicas se encuentran aún en sus inicios, han demostrado su valor para identificar la expresión de algunos genes en los tumores primarios del SNC.

Existen trabajos que describen múltiples alteraciones y las correlacionan con el grado de anaplasia histológica, con la evolución clínica y la respuesta a diferentes modalidades de tratamiento. De esta manera, en algunos años se logrará entender y evaluar el papel real que juegan las alteraciones genéticas en la fisiopatología de los tumores primarios del SNC y por ende, la implicación que tengan en el tratamiento.

Perspectivas de estas nuevas herramientas

En el campo de la neuro-oncología es muy importante detectar métodos que complementen los métodos actuales para diagnosticar, estadificar y determinar la respuesta al tratamiento. Actualmente no existen indicadores pronósticos válidos, ni marcadores *in situ* o circulantes que puedan ser utilizados para determinar la respuesta al tratamiento. Por consiguiente no existen tratamientos efectivos.

El objetivo principal de la genómica en el campo de la investigación de tumores primarios del SNC es identificar alteraciones cromosómicas causantes de cáncer o causadas por el cáncer para proveer a los clínicos de marcadores relevantes desde el punto de vista diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

Nuevas conductas de tratamiento

Actualmente la conducta terapéutica general en el tratamiento de los tumores primarios del SNC en primer lugar es obtener suficiente tejido para realizar un diagnóstico histopatológico confiable. Posteriormente, tomando como base la variedad histológica, se determina la extensión de la enfermedad con estudios de imagen (resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones), el análisis de la médula ósea y del líquido cefalorraquídeo. Antes del tratamiento se estudia la magnitud del daño neurológico así como el estado de nutrición del paciente.

Con estos elementos se estadifica al paciente de acuerdo a la escala más aceptada para cada variedad histológica tomando en cuenta los tres factores: extensión de la cirugía, localización anatómica y edad.

Con estos elementos y las diferentes modalidades de tratamiento existentes en ese momento se trata de

tomar la mejor decisión terapéutica para cada paciente en particular.

Afortunadamente a lo largo de los últimos 30 años, la tecnología, la farmacología, la inmunología etc. han ofrecido más herramientas para caracterizar mejor a los tumores y evaluar de manera más objetiva el estado basal de los pacientes y sobre todo establecer la respuesta al tratamiento, lo que determinará su evolución.

Uso de nuevas técnicas de imagen

A lo largo de 30 años hemos observado de manera diferente a los tumores cerebrales. Inicialmente la angiografía nos permitió esbozar los límites de una tumoración en base a su irrigación sanguínea. Posteriormente la tomografía axial computada, en base a las densidades del tejido cerebral, nos ayudó y continúa siendo un elemento básico para ver los límites de las tumoraciones, sus características anatómicas, la presencia o no de calcificaciones, etc. Finalmente apareció la resonancia magnética que toma en cuenta la actividad magnética de las células, lo que nos ayuda a observar con más detalle las lesiones.

Actualmente existen distintos medios de contraste que toman en cuenta desde las características anatómicas hasta el metabolismo de las neuronas normales y las células alteradas para mejorar la caracterización de estos tumores. De esta manera el estudio de la emisión de positrones nos permite analizar la actividad metabólica de las neoplasias.

Todo esto es básico para el diagnóstico y para establecer las guías de tratamiento en los pacientes. Sin embargo, su mayor utilidad tendrá lugar cuando se logren correlacionar las características de un estudio con las subvariedades histológicas, las características clínicas etc.^{4,14,15}

Aparición de nuevas técnicas quirúrgicas

La estereotaxia en la neurocirugía ha revolucionado la concepción del tratamiento de las tumoraciones cerebrales. En primer lugar, en lo referente al diagnóstico, eliminó la dificultad de tomar una biopsia en pacientes con tumores del tallo cerebral; el riesgo de muerte durante la obtención de una biopsia impedía tener un diagnóstico histopatológico que permitiera determinar el tratamiento indicado.

También se ha logrado sin mucha morbilidad obtener biopsias iniciales para determinar, como se hace en otras neoplasias, la conducta quirúrgica a seguir: resección parcial, resección total, neoadyuvancia, etc. Finalmente ha permitido disminuir las secuelas en pacientes pequeños quienes frecuentemente sufrían hemorragias o mayor daño a estructuras sanas, debido a su pequeño tamaño. Esta técnica ayuda también a que el neurocirujano planee sus cirugías de una manera más dirigida y exacta.^{DE4}

La técnica de "gamma-knife", así como el uso de ultrasonografía y electroencefalografía intraoperatoria han permitido tratar lesiones de tamaño reducido o en sitios anatómicos de riesgo, lo que también contribuye a disminuir la morbimortalidad quirúrgica.^{4,7,16}

Uso de neoadyuvancia

La neoadyuvancia es el uso de cualquier modalidad de tratamiento antes del tratamiento definitivo. Esto ayuda a evaluar la respuesta de una tumoración a la modalidad de tratamiento elegida y también a disminuir la morbilidad con un cierto grado de citoreducción.

En tumores del SNC, la neoadyuvancia consiste en el uso preoperatorio de radioterapia o quimioterapia para evaluar la respuesta del tumor a ciertos fármacos y disminuir la morbilidad quirúrgica; o la respuesta a la radioterapia al disminuir el tamaño de la lesión.¹⁷

Uso de radioterapia en pacientes menores de tres años

Hace algunos años no se pensaba en el uso de la radioterapia en pacientes menores de tres años. Actualmente, gracias a la introducción de modalidades de radioterapia distintas al uso de cobalto, como el acelerador lineal, se ha radiado con eficacia y seguridad a pacientes menores de tres años circunscribiendo mejor el área de radiación, lo que disminuye considerablemente su toxicidad. Es importante mencionar que el uso de quimioterapia para retrasar el inicio de la radioterapia es común y su uso ha mostrado que en algunos tumores se puede prescindir de ella.^{18,19,20}

Esta técnica se ha empleado en diferentes modalidades como puede ser el tratamiento con radiación conformacional, radiocirugía y tratamiento con radiación estereotáxica fraccionada.^{DE5}

Uso de nuevos fármacos

Al analizar los resultados de protocolos de fármacos en el SNC se ha observado que las supervivencias no logran la mejoría que se obtiene en otras neoplasias como el tumor de Wilms o las leucemias agudas linfoblásticas. Esto explica que se continúen investigando nuevas drogas y esquemas de tratamiento.^{D16}

Existen numerosos fármacos en investigación: irinotecan, temozolamida, imatinib mesylato, oxilipiatino, tipifarnib, mafosfamida, lanofarib, Tarceva/ OSI-774 entre otros. Hay estrategias más innovadoras como el uso de benzoporfirinas para tratamiento fotodinámico en tumores refractarios.

También se están estudiando diferentes vías de administración como los depósitos a través de los cuales se puede liberar quimioterapia lentamente en meninges por ejemplo.^{21,22,23}

Uso de trasplante de médula ósea, células matrices de sangre periférica o de cordón umbilical

El trasplante autólogo de médula ósea se utiliza en tumores sólidos como terapia de rescate para uso de esquemas de quimioterapia muy mielotóxicos. Uno de los tumores que se ha beneficiado de este tratamiento en pediatría es el meduloblastoma, en el cual se utiliza prácticamente de forma constante para poder lograr supervivencias buenas en estadios metastásicos avanzados.

Uso de inmunoterapia

Existen publicaciones acerca del uso de cADN, el cual se integra a las células en proliferación en el SNC a través de vectores retrovirales. Las células infectadas expresan la información contenida en el cADN que en general está compuesta por genes suicidas. Estas células se exponen a ganciclovir, que actúa como sustrato para la fosforilación del gen, lo que convierte al ganciclovir en su forma de monofosfato e inhibe a la DNA polimerasa; esto incapacita a la célula para seguir proliferando. En el SNC esta técnica es relativamente precisa debido a que la generación de neuronas termina con el nacimiento.

Los resultados actuales se basan en estudios realizados en pacientes con tumoraciones recurrentes y hasta el momento han mostrado seguridad. Sin embargo, sigue investigándose su eficacia.

También existe el uso de inmunotoxinas (IL-13 PE38QQR), de interferón (PEG-interferon alfa-2b).

CONCLUSIÓN

Es pertinente preguntarse si los microarreglos, las nuevas técnicas de imagen y la estereotaxia podrían modificar la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de tumores cerebrales.

El diagnóstico se basa en el examen de piezas quirúrgicas por neuropatólogos expertos quienes analizan la morfología y clasifican los tumores. De esta manera se puede predecir el comportamiento de un tumor. Los marcadores moleculares refinarían estos diagnósticos estableciendo subclasificaciones que correlacionen mejor con la progresión y evolución de los pacientes. Esto explicaría por qué hay pacientes con la misma lesión histopatológica que responden en formas tan distintas a un mismo tratamiento.

Todas las nuevas herramientas que se nos ofrecen como médicos nos dan la posibilidad de mejorar en el futuro la calidad de vida de estos pacientes.

El análisis multidisciplinario del cáncer del SNC con participación de oncólogos pediatras, patólogos, radiólogos, radioterapeutas, neurocirujanos, biólogos, genetistas y farmacólogos permitirá progresar en nuestros conocimientos sobre estos tumores y en consecuencia, ayudar de manera razonable a los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abdullaev FI, Rivera-Luna R, Roitenburd V, Espinosa J. Pattern of childhood cancer mortality in Mexico. Arch Med Res. 2000;31:526-31.
2. Rivera R, Leal C, Cárdenas R, Martínez A, Meza C, Navarro I, Ruano J. Survey of 4076 children with cancer. Certain epidemiological aspects of a single institution. Bol Med Hosp Infant Mex. 1996;53(12):598-605.
3. Fajardo A, Mendoza H, Valdez E, Mejía M, Yamamoto L, Mejía A, Ayón A, Bolea V, Frías G, Rivera R, Aguilar M, Farfán J, González P. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp Infant Mex 1996;53(2):57-66.
4. Heideman R, Packer R, Albright L, Freeman C, Rorke L. Tumors of the central nervous system. Principles and Practice of Oncology, 5th Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997;pp2705-806.
5. Kleihues P, Cavenee W. Tumors of the central nervous system, pathology and genetics, International Agency for Research on Cancer, 1997;pp1-33.

6. Bowers CB, Gargan L, Payal K, Reisch JS, Mulne AF, Shapiro KN, et al. Study of MIB-1 labelling index as a predictor of tumor progression in pilocytic astrocytomas in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;21(5):2968-73.
7. Sala F, Talacchi A, Mazza C, Prisco R, Ghimenton C, Bricolo A. Prognostic factors in childhood intracranial ependymomas: the role of age and tumor location. *Pediatr Neurosurg* 1998;28(3):135-42.
8. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW, et al. The New WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol* 1993;3(3):255-68.
9. Packer RJ. Primary central nervous system tumors in children. *Curr Treat Options Neurol* 1999;1(5):395-408.
10. Brown K, Mapstone TB, Oakes WJ. A modern analysis of intracranial tumors in infancy. *Pediatr Neurosurg* 1997;26(1):25-32.
11. Jovani Casano C, Canete Nieto A, Bermúdez Cortes M, Verdaguer Miralles A, Fernández Navarro JM, et al. Central nervous system tumors in children less than three years of age. *An Esp Pediatr* 1998;49(2):151-6.
12. Fouladi M, Wallace D, Langstone JW, Mulhern R, Rose SR, Gajjar A, et al. Survival and functional outcome of children with hypothalamic/charismatic tumors. *Cancer* 2003;97(4):1084-92.
13. Biegel JA. Genetics of pediatric central nervous system tumors. *J Ped Hematol Oncol* 1997;19(6):492-501.
14. Liau LM, Yang I. Microarrays and the genetic analysis of brain tumors. www.bentham.org/cg3-1/liau/liau-ms.htm. Pp 1-14.
15. MacDonald TJ, Rood BR, Santi MR, Vezina G, Bingaman K, Cogen PH, Packer RJ. Advances in the diagnosis, molecular genetics and treatment of pediatric embryonal CNS tumors. *The Oncologist* 2003;8(2):174-86.
16. Packer RJ, Mac Donald T, Gilbertson R. Average risk medulloblastoma: potential for biologic redefinition and advances in therapy. *ASCO* 2003;pp:66-72.
17. Fouladi M, Hunt DL, Pollack IF, Dueckers G, Burger PC, Becker LE, et al. Outcome of children with centrally reviewed low grade gliomas treated with chemotherapy with or without radiotherapy on Children's Cancer Group High-Grade Glioma Study CCG-945. *Cancer* 2003;98(6):1243-52.
18. Merchant TE. The resurgence of radiation therapy for very young children with brain tumors, *ASCO* 2003;pp600-4.
19. Skowronska-Gardas A. Radiotherapy of central nervous system tumors in young children: benefits and pitfalls. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(6):572-6.
20. Mansur DB, Hekmatpanah J, Wollman R, MacDonals L, Nicholas K, Beckman E, et al. Low grade gliomas treated with adjuvant radiation therapy in the modern imaging era. *Am J Clin Oncol* 2000;23(3):222-6.
21. Kuo DJ, Weiner HL, Wisoff J, Douglas CM, Knopp EA, Finlay JL. Temozolamide is active in childhood, progressive, unresectable, low grade gliomas. *J Ped Hematol Oncol* 2003;25(5):372-8.
22. Massimo M, Spreafico F, Cefalo G, Riccardi R, Tesoro-Tess JD, Gandola L, et al. High response rate cisplatin/etoposide regimen in childhood low grade gliomas. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4209-16.
23. Mulne AF, Ducore JM, Elterman RD, Friedman HS, Krischer JP, Kun LE, et al. Oral methotrexate for recurrent brain tumors in children: a pediatric oncology group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(1):41-4.

Direcciones electrónicas:

- DE1. www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment
 DE2. www.clevelandclinic.org/neuroscience/treat/brain
 DE3. www.bentham.org/cg3-1/liau/liau-ms.htm.
 DE4. www.herkules.oulu.fi
 DE5. www.mwd.ufl.edu/radonc/site_CNS.htm
 DE6. www.clinicaltrials.org

Consulte *Acta Pediátrica de México* en Internet:

www.imbiomed.com.mx
www.actapediatrmex.entornomedico.org
www.intramed.net

E-mail:

actapediatrmex@entornomedico.org