



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**GLIOMAS DE TALLO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO,
FACTORES PRONÓSTICO
12 AÑOS DE EXPERIENCIA CLÍNICA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**T E S I S P R O P U E S T A
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A
DRA. SOAD LINNETH FUENTES ALABI**

ASESORES

**DRA. ANA MARIA NIEMBRO ZUÑIGA
ONCOLOGA PEDIATRA**

**DR. JOSE LUIS PEREZ GOMEZ
NEUROCIRUJANO PEDIATRA**



MÉXICO, D.F.

2006

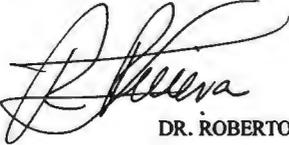
GLIOMAS DE TALLO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO,
FACTORES PRONÓSTICO
12 AÑOS DE EXPERIENCIA CLÍNICA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



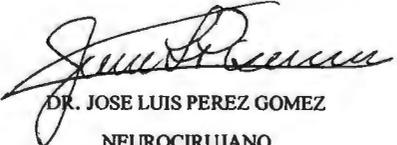
DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POST GRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. ANA MARIA NIEMBRO ZUÑIGA.
ONCOLOGO PEDIATRA.



DR. JOSE LUIS PEREZ GOMEZ
NEUROCIRUJANO

RESUMEN

Antecedentes: Los Tumores Primarios Malignos del Sistema Nervioso Central, constituyen la neoplasia sólida más frecuente a nivel mundial. Los Gliomas son la neoplasia intracerebral más frecuente de la infancia, y son en la mayoría infratentoriales. **OBJETIVO:** Identificar factores pronósticos y complicaciones secundarias al tratamiento relacionados con la supervivencia. **MATERIAL Y METODOS:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, observacional y clínico. Se revisarán los expedientes de los pacientes atendidos por el servicio de oncología con diagnóstico de glioma de tallo, entre 1992 a 2004, en busca de las variables: sexo, edad en meses, diagnóstico histopatológico, hidrocefalia, datos de hemiparesia, compromiso de pares craneales, tiempo de evolución desde inicio de los síntomas hasta su primera consulta, presencia de ataxia, modalidad diagnóstica utilizada (TAC o RMI), radioterapia, resección quirúrgica, biopsia estereotáctica, quimioterapia, duración del tratamiento, Karnofsky en la última consulta, progresión durante tratamiento, recaída, tiempo y edad de recaída. Se correrán análisis descriptivos de todas las variables y se realizarán análisis univariados de las variables edad, resecabilidad, quimioterapia, radioterapia e histología. Se correrá un multivariado con Cox con las variables que resulten significativas.

ANTECEDENTES

Los Tumores Primarios Malignos del Sistema Nervioso Central, constituyen la neoplasia sólida más frecuente a nivel mundial. Dichos tumores, constituyen un variado número de neoplasias, cada uno con diferentes características clínicas, histopatológicas, terapéuticas las cuales van a determinar su pronóstico. La OMS ha basado la clasificación de los Tumores del Sistema Nervioso Central, en las características histopatológicas del tejido tumoral y de la célula de donde proviene. También es importante determinar su clasificación de acuerdo a su ubicación anatómica, ya que esto nos proporciona una idea más amplia de su comportamiento clínico y su pronóstico.

Considerando que los gliomas son las neoplasias intracerebrales más frecuentes de la edad pediátrica, por su ubicación anatómica son en la mayoría infratentoriales, sin embargo pueden supratentoriales y estar presentes en el tálamo, hipotálamo, puente y el cerebelo.¹

Desde el punto de vista histopatológico los Gliomas son aquellos diferenciados o de bajo grado incluyendo los oligodendrogliomas, y los Gliomas de alto grado o malignos incluyen el anaplásico y el glioblastoma multiforme.²

Para la oncología pediátrica dicha patología se ha vuelto un reto para el tratamiento y supervivencia; razón por la cual se hace importante la investigación en forma amplia de la panorámica de comportamiento clínico de los gliomas, tratando de enfocar principalmente en este estudio la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría en relación al diagnóstico, epidemiología, características

¹ Clínicas Quirúrgicas de la Academia Mexicana de Cirugía Oncológica. Oncología Quirúrgica, Tomo IV Cap.13 Neurooncología. Dr. Rogelio Revuelta G., Dr. Nicasio Arriada M., Edit Huéspedes, 2003; 213-215.

² Giese A., Bjerkvig R., Berens M. E., Westphal M., Cost of Migration: Invasion of Malignant Gliomas and implications for treatment , Artíc. Review .

demográficas, tratamiento y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con Glioma de Tallo basándose en el registro de los casos desde 1992 hasta 2004.³

Las células gliales tienen el papel de dar soporte, nutrición y protección (barrera hematoencefálica) a las neuronas, pero son también las que dan origen a las neoplasias intracerebrales, con diferentes grados de malignidad que van desde neoplasias indolentes con supervivencia incluso mayores a 10 años (astrocitomas de bajo grado) hasta el glioblastoma multiforme que es el más agresivo y común de las neoplasias intracerebrales con supervivencia menor a un año en la mayoría de los casos.¹

El origen de los tumores gliales consiste en una masa central, una sola célula que va disminuyendo en número hacia la periferia y se detecta a muchos centímetros de distancia de la lesión principal².

Clínica y experimentalmente los estudios demuestran que la invasión de los gliomas está determinada por muchos mecanismos independientes que facilitan su diseminación a lo largo de las diferentes estructuras anatómicas y moleculares. Un común denominador del comportamiento de estas células es su motilidad. La expresión de genes demuestra una sobreexpresión de genes relacionados con la motilidad y estudios funcionales han demostrado que la motilidad celular contribuye a la invasividad de la célula glial que muestra una disminución del índice de proliferación y una relativa resistencia a la apoptosis, la cual contribuye a la resistencia a la quimioterapia y a la radioterapia. Un paradigma en el tratamiento de estos tumores ha sido la interferencia de la motilidad de la célula lo cual

³ Dr. Rivera L.R. Oncología Pediátrica Conceptos básicos y clínicos México 2002, intersistemas S.A. de C.V.

incrementa la susceptibilidad a la apoptosis, indicando una relación dinámica para el tratamiento antiinvasivo de estas neoplasias. ²

HISTOPATOLOGIA:

Tipicamente, los gliomas malignos muestran un área de necrosis central rodeado por un anillo altamente conformado por tumor viable.

Macroscopicamente, las células tumorales parecen estar bien delimitadas por cerebro adyacente, pero a la evaluación histológica demuestra invariablemente una zona de cerebro infiltrado. Precediendo la invasión masiva y destrucción de estructuras adyacentes, una sola célula puede ser identificada siguiendo los tractos de fibra mielinizada, en donde hay un patrón intrafascicular, perifascicular e interfibrilar en el que puede ocurrir un daño mínimo de las estructuras neuronales preexistentes, marcando estadios tempranos de invasión como un proceso lento. Además las células invasivas migrarán a lo largo de las membranas basales de los vasos sanguíneos dentro de espacios perivascuales. La parte glial de la membrana basal vascular puede ser infiltrada y rota, pero la membrana basal endotelial permanece intacta sin ser infiltrada por células tumorales. La membrana basal, la lámina glial externa, y el epéndima comparten una composición de matriz de glicoproteínas similar y que se pueden encontrar como estructuras que dan soporte a la diseminación de las células invasivas de los gliomas. ⁴

Burger and Kleihues⁵, analizaron la topografía celular de los glioblastomas no tratados, ellos basaron su reporte en la distribución de las células bien diferenciadas y anaplásicas, pudiendo definir tres categorías principales:

⁴ Hand Book of Neurosurgery. Mark S. Greenberg M.D; Vol. 1 4a ed, Lakeland, Florida 1997;254-255.

⁵ Kleihues P, Burger PC , Scheithauer BX, The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993 Jul;3(3):255-68. Review.

Glioblastomas con antecedentes de una neoplasia astrocítica mejor diferenciada, tumor con una mezcla íntima de pobre y bien diferenciadas células y las neoplasias sin componente de buena diferenciación. Más tarde Kleihues y Ogaki⁶ demostraron que de hecho hay algunos glioblastomas que representan el estadio final de la progresión maligna de los astrocitomas bien diferenciados y por el contrario el segundo tipo se origina del novo. Dependiendo de las estructuras anatómicas vecinas pueden infiltrar el área desde 1 mm hasta muchos centímetros.

Pequeñas células anaplásicas y fibrilares (células bipolares pequeñas con citoplasma eosinofílico fibrilado) parecen estar infiltrando en forma de implantes en la subaracnoides y ventrículos, las cuales pueden contribuir al efecto de masa, mostrando rangos de proliferación que marcan con 3H-timidina. Los Gliomas con diferentes características morfológicas pueden invadir la sustancia blanca y contribuir a la diseminación del tumor; el tipo celular invasivo, puede ser en algunas ocasiones astrocitos pleomórficos y astrocitos gemistocitos en donde el tipo celular mayor invade el cerebro.⁶

CARACTERISTICAS CELULARES Y MOLECULARES DE MIGRACION DE LA CELULA DE LOS GLIOMAS.

Estudios iniciales caracterizando a los tumores cerebrales indican que existe un función génica que tienen un rol en la proliferación y las etapas reguladoras de la relación célula/matriz y que están frecuentemente descoordinados en los gliomas; perfiles cuantitativos revelan ciertos patrones de expresión que permiten la distinción de subgrupos de pacientes con intervalos cortos o largos de recurrencia

⁶ Kleihues P, Oghaki H (1999) Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncology*, 1 (1): 44-51.

del tumor.⁸

Curiosamente, perfiles enfocados en la expresión de genes que participan en el paso de la apoptosis son defraudados al ser utilizados en la explicación de términos cortos versus largos de supervivencia en pacientes con glioblastoma⁹. Las características fenotípicas y migratorias de los gliomas se ha vuelto un blanco de estudio para determinar la invasividad y respuesta terapéutica de dichas neoplasias.

- a. **MOTILIDAD:** El paso inicial requiere un receptor mediado por las adhesión de las células tumorales a la matriz proteica, seguida de una segunda fase de degradación de la matriz por proteasas segregadas por el tumor, las cuales se pueden categorizar en tres clases. La actividad proteolítica de la metaloproteinasas de la matriz ha sido correlacionada con la invasividad de los tumores en varios tipos de tejidos y puede ser un mediador importante en la invasión de los gliomas. Sin embargo, la serina y cisteina proteasa está también implicada. Este proceso incluso requiere de la disociación de las células adyacentes y desprendimiento de los sitios previos de adhesión a la matriz. Esto es sugestivo de que la diseminación de las células del glioma no son resultado de una invasión verdadera si no que es el resultado que puede ser regulado profundamente por células migratorias, los rangos de migración de estas células están regulados por los componentes de la matriz extracelular. Los rangos de motilidad si están positivamente correlacionado con el sustrato de adhesión, demostrados en los receptores de la matriz, los cuales ligan la membrana celular al espacio extracelular, facilitando la migración para proveer la adhesión y tracción dada por los

⁸ Yoshimura J. Clinicopathological Study of Diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases; *Neurol Med Chir.* Tokyo 2003; 43(8):375-382.

⁹ Amab Chkravarti, Elizabeth Noll, Peter McL, Black, Daniel F. Finkelstein, Dianne M. Finkelstein, Nicholas J. Dyson and Jay S. Loeffler; Quantitatively Determined Survivin Expression Levels Are Prognostic Value in Human Gliomas. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 4(February 15), 2002:pp 1063-1068.

sustratos de la matriz. Estudios recientes realizados por Mariani¹⁰ y colaboradores que recolectaron 20,000 células de gliomas capturadas por técnica de microdissección de cerebros invadidos por glioblastomas, permitió el analizar perfiles invasivos y no invasivos de expresión de genes y unos 60 genes candidatos expresados diferentemente en células invasivas fueron identificados. Un gen sobre expresado en las células invasivas fue identificado como P311, el cual se localizó en áreas focales de adhesión y sirve como función estructural en la unión de la F-actina en la cubierta celular a través de cadenas proteicas de unión de las membranas celulares. Este proceso juega un role crítico en la motilidad celular. La sobreexpresión de este gen fue confirmada en un número de muestras de glioblastoma, lo cual muestra su contribución al fenotipo invasivo de los gliomas malignos.¹⁰

- b. **MIGRACION Y PROLIFERACION:** Diferentes estudios¹⁰ han llegado a la conclusión que existe una relación inversamente proporcional entre la migración y la proliferación de la población celular, ejemplo de ello es el Factor de crecimiento Beta 1 el cual estimula la invasión de los gliomas mientras suprime su proliferación. Esta evidencia experimental indica que pueda existir una correlación inversa e inherente de la motilidad celular y la proliferación de una población celular. La regulación de la motilidad esta controlada por la adhesión de la matriz. La adhesión célula-matriz esta mediada por receptores transmembrana tales como la Integrina. La activación de la Integrina incluye la tirosinfosforilación de la kinasa de adhesión focal, la cual esta involucrada en el ensamble del complejo de señalización de la cola citoplasmática de los receptores. Este complejo de

¹⁰ Cost of Migration: Invasion of Malignant Gliomas and Implications for Treatment Giese et al. *J Clin Oncol.*2003; 21: 1624-1636.

señalización incluye la familia de Src kinasa, proteínas citoesqueleticas, tales como la alfa-actina, talina, paxilina y p130 y otros elementos de señalización molecular tales como MAP-kinasas, Ras, NF-kB, PI 3-K, PKC, JNK y otras kinasas asociadas a la regulación del ciclo celular.¹¹

- c. **RELACION ENTRE LA MIGRACION, PROLIFERACION CELULAR Y LA PREDISPOSICION APOPTOTICA:** Si las células invasivas del glioma activan un fenotipo celular predominantemente migratorio con una disminución temporal del índice de proliferación, estas células serían resistentes a los tratamientos citotóxicos convencionales, los cuales van dirigidos a actuar directamente en la proliferación celular. Es un hecho que la evidencia de los gliomas invasivos tienen una baja predisposición a la proliferación y que esto puede ser causa de resistencia a la apoptosis. (2) Una hipótesis de que el fenotipo de bajo índice de proliferación protege la célula invasiva de la apoptosis, en la cual juega un papel importante la mutación en el gen p53 la cual esta estrechamente relacionada a este mecanismo, ya que se encuentra en el 25 al 35% de los astrocitomas en contraste la pérdida del loci del cromosoma 10, 22 o ganancia en el cromosoma 7 o deleción 22(q1q13) o del o t9(12q13q14) que esta presente en los glioblastoma y en el glioma anaplásico.^{11,12}

CLASIFICACION DE LOS GLIOMAS:

Histológicamente se clasifican:

- a. Astrocitoma Pilocítico.
- b. Astrocitoma difuso no pilocítico fibrilar y protoplasmático.

¹¹ ERBB1 is amplified and overexpressed in high-grade diffusely infiltrative pediatric brain stem glioma. Clin Cancer Res 9:3620-3624, 2003.

¹² Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. J Clin Oncol, 21:1624-1636.

- c. Oligoastrocitoma de bajo grado.
- d. Oligodendroglioma.

Los Gliomas se clasifican en múltiples formas de acuerdo a sus características celulares, pero la mas aceptada actualmente es la de la OMS que los divide:

OMS/GRADOS DE KERNOHAN	SISTEMAS DE GRADOS DE DUMAS / DUPORE
G I: Astrocitoma Pilocítico.	GLIOMAS DE BAJO GRADO
G II: Astrocitoma.	
G III: Astrocitoma Anaplásico.	GLIOMAS DE ALTO GRADO.
G IV: Glioblastoma Multiforme.	

Tomado de Hand Book of Neurosurgery. Mark S. Greenberg M.D; Vol. 1 4a ed, Lakeland, Florida 1997; 254- 255.⁴

GLIOMAS DE BAJO GRADO:

Son heterogéneos, tienen características de diseminación lenta y comportamiento clínico no agresivo y relativamente benigno por su apariencia histológica. Dentro de estos tenemos los astrocitomas, oligodendrogliomas, tumores mixtos representados por los componentes de los dos tipos celulares, mezcla de células neuronales y células de la glia.^{13,14}

⁴ Hand Book of Neurosurgery. Mark S. Greenberg M.D; Vol. 1 4a ed, Lakeland, Florida 1997;254-255.

¹³ M. Beatriz S. Lopes, M.D., and Edward R. Laws, JR., M.D.Low-grade central nervous system tumors Neurosurg Focus 12 (2):Article 1, 2002.

¹⁴ JosephM. Piepmeyer, M.D.Section of Neuro-oncology, Department of Neurosurgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut Low-Grade Gliomas Neurosurg. Focus / Volume 12 February, 2002 1.

Los de ubicación supratentorial comprometen alrededor del 35 % de la población pediátrica con tumores del SNC. La relación niño/ niña es de 2:1. Son predominantemente astrocitomas pilocíticos, constituyendo el 10 al 20% de la edad pediátrica, y se presentan en la primera década de la vida con un rango de edad entre los 6.5 a 9 años.¹³

Las características pronósticas de los gliomas de bajo grado incluye la histología, el grado, la edad del paciente, localización, extensión y la reseccabilidad.¹⁴

GLIOMAS DE ALTO GRADO:

Comprometen el 7 al 11% de los tumores del SNC en pediatría, estudios recientes demuestran que el 66 % ocurren en los hemisferios cerebrales con un 20% en la línea media (diencefalo) y un 15 % en fosa posterior incluyendo el tallo cerebral. La edad media de diagnóstico es de 9 a 10 años, y el radio masculino y femenino es cerca de 1. La edad y el género no parecen tener importancia pronóstica. Algunos estudios sugieren que el grado del tumor así como su reseccabilidad independientemente del sitio es lo que determina el pronóstico, pareciendo ser que tienen peor pronóstico los tumores de la línea media, en los que la resección agresiva es difícil, en cambio los pacientes con localización polar (lóbulo frontal y occipital) tienen mejor reseccabilidad.^{1,7,15}

7 Principles and Practice of Pediatric Oncology, third edition, Philip A. Pizzo, David G. Poplack, Chapter 25, " Tumors of The Central Nervous System"; Lippincott-Raven Publisher Philadelphia 197;667-669.

13 M. Beatriz S. Lopes, M.D., and Edward R. Laws, JR., M.D. Low-grade central nervous system tumors Neurosurg Focus 12 (2):Article 1, 2002,

14 Joseph M. Piepmeier, M.D. Section of Neuro-oncology, Department of Neurosurgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut Low-Grade Gliomas Neurosurg. Focus / Volume 12 February, 2002 1.

15 Sousa P; Hinojosa J; Muñoz MJ; Esperanza J; Muñoz A. Brainstem Glioma. Neurocirugía (Astur) 01 Feb 2004; 15(1):56-66.

GRADO	MEDIA DE SUPERVIVENCIA
I	8-10 AÑOS
II	7-8 AÑOS
III	2 AÑOS
IV	MENOS DE 1 AÑO

Tomado de Hand Book of Neurosurgery. Mark S. Greenberg M.D;

Vol. 1 4a ed, Lakeland, Florida 1997; 254- 255.⁴

CRITERIOS DE DUMAS – DUPORT

- ATIPIA NUCLEAR HIPERCROMATICO Y VARIADA FORMA Y TAMAÑO
- MITOSIS INDIFERENTEMENTE NORMAL O DE CONFIGURACION ANORMAL
- PROLIFERACION ENDOTELIAL: LAMINA VASCULAR RODEADA DE CELULAS ENDOTELIALES APILADAS (EN LUGAR DE UNA SOLA LINEA). NO INCLUYE HIPERVASCULARIDAD (QUE SUELE OCURRIR EN LA GLIOSIS NO NEOPLASICA)
- NECROSIS: SOLO CUANDO SU PRESENCIA ES OBVIA.

LOS CRITERIOS TIENEN UNA SECUENCIA PREDICTIVA: ATIPIA NUCLEAR OCURRE SOLO EN LOS TUMORES G II, LA ACTIVIDAD MITOTICA FUE OBSERVADA EN EL 92% DE LOS TUMORES G III, NECROSIS Y PROLIFERACIÓN VASCULAR FUE ESTRICTAMENTE OBSERVADO UNICAMENTE EN LOS TUMORES G IV (SOLO EN UN 8% EN LOS TUMORES G III). Tomado de Hand Book of Neurosurgery. Mark S. Greenberg M.D; Vol. 1 4a ed, Lakeland, Florida 1997; 254- 255.⁴

GLIOMAS DEL TALLO:

A. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS:

Son tumores que provienen del cerebro medio, medula oblonga y constituyen un 10 al 20% de los tumores del SNC en la edad pediátrica.⁵

⁴ Hand Book of Neurosurgery. Mark S. Greenberg M.D; Vol. 1 4a ed, Lakeland, Florida 1997;254-255.

⁵ Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BX, The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993 Jul;3(3):255-68. Review.

Tienen una incidencia que varia entre 2-19 por 100,000 habitantes por año, esta diferencia tan amplia pudiera relacionarse con el estado de desarrollo de cada país y los criterios de selección, pero en la mayoría de los reportes las cifras oscilan entre el 2 y 6 por 100,000 habitantes. Representan el 2,5% de las muertes por cáncer, constituyendo la tercera causa de fallecimiento los 15 y los 34 años. Constituyen el 20 % de todos los cánceres en el niño, solo superados por los linfomas y las leucemias, siendo la segunda causa de muerte en el menor de 15 años, sólo superados por los traumatismos.¹⁶

Predominan mas en el sexo masculino que en el femenino en una relación 1,2 a 1; pero esto pudiera reflejar la preponderancia de un sexo sobre otro en la población normal; sin embargo en algunas localizaciones topográficas esto se hace mas evidente (por ejemplo en región pineal llega a ser de 12 a 1) y en otras se invierte con mayor ocurrencia en el sexo femenino (región optoquiasmática). En el negro la relación masculino/femenino es de 0,9 a 1. En cuanto a la edad se reportan tres picos de incidencia: entre los 5-7 años, entre 20-25 años y después de los 60 años.¹⁶ En el INP los tumores del SNC constituyen un 10 % de las neoplasias que ingresan a oncología, siendo la incidencia de los gliomas de un 25%.³

B. PATOLOGIA Y PATRON DE DISEMINACIÓN: Como resultado de los avances en, se ha logrado realizar una correlación clínica de presentación y su patrón de crecimiento, lo cual ha permitido reclasificarlos. Epstein sugiere que la importancia de esta reclasificación obedece a tres razones. 1) permite hacer una predicción patológica de la imagen preoperatorio y el síndrome clínico; 2) ayuda a planificar el

³ Dr. Rivera L.R. Oncología Pediátrica Conceptos básicos y clínicos México 2002, Intersistemas S.A. de C.V.

¹⁶ Dr. Francisco Goyenechea Gutiérrez. Especialista Segundo Grado en Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Miembro del Grupo Nacional de Neurocirugía. Jefe Servicio Neurocirugía

tratamiento quirúrgico se la cirugía esta indicada; 3) ayuda a predecir la conducta y pronóstico del tumor; y de esta forma se distinguen :

a. **LESIONES DIFUSAS:** las cuales se localizan en el puente cerebral.

Se asocian con una historia corta de parálisis del nervio oculomotor o de otros pares craneales y espasticidad. Los bordes de la lesión son irregulares y se extienden al cerebro medio y a la médula. Las imágenes en T2 de la resonancia magnética los localiza mejor. Si existe un trozo de tejido sano rechazado en la porción anterior a la lesión deben ser considerados focales y no difusos. Las imágenes de hipodensidad en TC y T1 no significan ausencia de captación o edema, sino infiltración del tumor. Las lesiones difusas son siempre gliomas de alto grado de malignidad. Estos tumores se diagnostican solo con resonancia magnética y el hacer una biopsia estereotáctica añade un riesgo innecesario, ya que independientemente e la conducta terapéutica utilizada estos pacientes mueren antes del año.¹⁷

b. **LESIONES FOCALES:** Suelen ser tumores de bajo grado de malignidad. Los localizados en la unión cervicomedular son astrocitomas de bajo grado y gangliogliomas y pueden ser resecaos; suelen dar síndromes de larga evolución, (1 a 2 años) y la disfunción neurológica es progresiva, pero lenta. La cirugía suele ser curativas si se diagnostican pronto. Los localizados en el cerebro medio debutan con hidrocefalia sin síntomas focales. Lo ideal es hacer una ventriculostomía del tercer ventrículo y observar el tumor que solo se reseca si crece. Los tumores del tectum se asocian a neurofibromatosis y conllevan larga supervivencia tanto si se operan o no. Los tumores focales localizados en la médula oblonga asocian

¹⁷ Minn Y, Pollock B, Fisher P., Surveillance neuroimaging to detect relapse in childhood brains tumors: a pediatric oncology group study ; 2001; 19(21):4135-4140.

parálisis del sexto y séptimo par craneal. Suelen ser tumores de bajo grado y la cirugía no está exenta de morbilidad: debe ser cuidadosamente establecida la indicación. Los astrocitomas quísticos del tronco y los dorsales exofíticos derivados de la superficie endodivaria del cuarto ventrículo, son de bajo grado y tributarios de cirugía con buena recuperación neurológica.¹⁷

Este grupo de tumores el 50% son difusos, el 25% cervicomedulares y el 20% dorsales exofíticos y un 15% focales.⁶

Los grados histológicos, la forma de expansión del tumor el potencial de crecimiento y el pronóstico se ha tratado de valorar en diferentes estudios, Yoshimura de Niigata University, Japan, realizó una valoración de estas características en 40 autopsias de gliomas difusos del tallo. Para cuantificar el potencial de crecimiento individual de cada tumor, midió los anticuerpos monoclonales, el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), y el índice de proliferación celular Ki-67 (MIB-1), concluyendo en dicho estudio que los gliomas difusos de tallo son en la mayoría glioblastomas, y el potencial de proliferación es tan alto como el de un glioblastomas supratentorial del adulto. Y que la extensión y diseminación son más frecuentes en estadios avanzados. Y que los astrocitomas anaplasicos y los astrocitomas son mas raros y menos infiltrativos y proliferativos y por ende con mejor pronóstico que los glioblastomas.⁷

⁶ Kleihues P, Oghaki H (1999) Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncology*, 1 (1): 44-51.

⁷ Principles and Practice of Pediatric Oncology, third edition, Philip A. Pizzo, David G. Poplack, Chapter 25, "Tumors of The Central Nervous System"; Lippincott-Raven Publisher Philadelphia 197;667-669.

B. PRESENTACIÓN CLINICA:

Los tumores focales son caracterizados por un curso insidiosos o déficit de nervios craneales aislados y hemiparesia contralateral. Síntomas y signos de aumento de la presión intracraneal son poco comunes, excepto en pacientes con tumores que se originan de la región tectal en los cuales hay obstrucción secundaria del acueducto de Silvio lo cual conduce a la presencia de hidrocefalia. Los tumores dorsales exofiticos también tienen un curso insidioso. Incluso son notados tardíamente la falta de déficit de nervios craneales y signos del tracto largo o incremento de la PIC lo cual es el resultado de la obstrucción de la fosa posterior por un tumor; emesis crónica se presenta en los tumores Cervicomedulares con déficit de pares craneales bajos, signos del tracto largo como tortícolis, la hidrocefalia es inusual. En contraste con lo anterior, pacientes con tumores intrínsecos difusos generalmente se presenta con un periodo corto de duración de los síntomas (media de un mes), múltiples déficit bilaterales de nervios craneales especialmente el VI y el VII, signo del tracto largo y ataxia; aproximadamente el 10% de los pacientes tienen hidrocefalia obstructiva.⁵

C. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y EVALUACIÓN:

El diagnóstico diferencial de los gliomas de tallo en niños incluye malformaciones y encefalitis del tallo, los quistes parasitarios son raros y los procesos de desmielinización tales como la esclerosis múltiple y la encefalomielopatía necrotizante. Una evaluación del Líquido Cefaloraquídeo demuestra hallazgos inflamatorios tales como pleocitosis, aumento de las proteínas y bandas oligoclonales generalmente ayudan a distinguir las probabilidades antes mencionadas. La apariencia en la TAC de estos tumores es variada. La mayoría son isodensos o hipodensos, con pobre reforzamiento con el contraste y falta de calcificación. En la resonancia magnética la mayoría de tumores son hipodensos con una alta sensibilidad de la especificidad permite una localización del tumor

⁵ Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BX, The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993 Jul;3(3):255-68. Review.

precisa y demuestra los patrones de diseminación y diferenciación de la gran variedad de tipos de tumores, lo cual hace de esta imagen la modalidad diagnóstica de elección de los gliomas de tallo. ¹⁷

Se ha demostrado la importancia de los estudios de neuroimágenes para la vigilancia de los pacientes ya que detectan una proporción asintomática de recaídas asintomáticas, particularmente recaídas tardías permitiendo la aplicación de otras opciones terapéuticas. ^{5,8}

D. FACTORES PRONOSTICOS:

El pronóstico depende del tipo de tumor (focal, difuso, exofítico, etc) y la localización. Muchos de los pacientes con pequeños tumores focales en el cerebro medio o la región tectal deben evolucionar bien mediante solo la colocación de una válvula de derivación. ⁷

El pronóstico para los pacientes con tumores focales en otros sitios incluso suelen evolucionar bien con el tratamiento quirúrgico (si son accesibles) únicamente con o sin radioterapia postoperatoria o con radioterapia únicamente. La supervivencia para estos pacientes, se ha reportado entre el 50% y el 100%. ¹⁹

¹⁷ Minn Y, Pollock B, Fisher P., Surveillance neuroimaging to detect relapse in childhood brains tumors: a pediatric oncology group study ; 2001; 19(21):4135-4140.

⁵ Kleihues P, Burger PC , Scheithauer BX, The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993 Jul;3(3):255-68.
Review.

⁸ Yoshimura J. Clinicopathological Study of Diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases; Neurol Med Chir. Tokyo 2003; 43(8):375-382.

¹⁹ Sonderkaer S., Schmiegelow., Long-Term neurological outcome of childhood brain tumors treated by surgery only; J Clin Oncol. 2003, 21(7):1347-1351.

Factores asociados con un mejor rango de supervivencia son:

- a. Localización en el cerebro medio.
- b. Características histológicas de bajo grado.
- c. Resección completa por tratamiento quirúrgico.

Pacientes con tumores exofíticos dorsales o que se originan en la unión cervicomedular los cuales son tratados con resección quirúrgica suelen evolucionar bien también, con una supervivencia del 90% o más. En contraste pacientes con lesión intrínseca difusa tiene pobre pronóstico con una supervivencia media menor a un año, y rangos de supervivencia a dos años del 20%. Este grupo de pobre pronóstico se caracteriza por historia clínica corta de presencia déficit de múltiples pares craneales, incluye los de localización pontina y los hallazgos de imagen incluyen un tumor pobremente circunscrito e hipodenso y un anillo de reforzamiento sugestivo de histología de alto grado.^{5,9,10}

Un análisis retrospectivo fue hecho para clarificar la relación entre el pronóstico, la radiación y la supervivencia y los gliomas de tallo, se estudió en el Hospital General Veterano de Taipei desde 1983 a 1995 22 niños con glioma de tallo que fueron tratados con radioterapia de los cuales 12 pacientes tenían patología comprobada por histología y los 10 restantes fueron diagnosticados por TAC o RMN. 7 pacientes recibieron radioterapia posterior a la cirugía, 15 pacientes recibieron radioterapia como tratamiento primario, de estos 5 recibieron quimioterapia adyuvante. Todos los pacientes recibieron 40 a 70.6 Gy, ambos en radioterapia convencional diaria o hiperfraccionada 2 veces al día. La supervivencia no se vió afectada por la edad, sexo o método diagnóstico. Concluyendo que la radioterapia parece ser una modalidad terapéutica para los gliomas de tallo. Los pacientes con afección de los pares craneales tuvieron pobre pronóstico, la radioterapia hiperfraccionada puede dar mejor control local y

5,9,10

llevar mejor supervivencia.^{78,79,80}

78 Liu YM, CIAV CY, Wong TI, Wang LW, Wu LJ, Chi KH, Chen KY, Yen SH, Prognostic and Therapeutic option of radiotherapy in pediatric Brainstem gliomas Jpn J clin Oncol 1998 Aug; 28(8) 474-9.

79. Packer RJ, Bonett JM, Zinnerman RA, Albright AL, Kaplan AM, Rorke LB, Selch MT, Cherlow JM, Finlay JL, Wara WM, Outcome of children with brainstem gliomas after treatment 7800 cGy of Hyperfractionated radiotherapy a childrens cancer group phase I/II. Trial cancer, 1994 sep 15; 74(6): 1827-34.

80. Radiotherapy for High- grade gliomas. Does altered fraction improve the outcome? Strahlenther Onkol. 2004 Jul; 180(7): 401-7.

Autor, año pub, año real	Caract población	Tamaño muestra	Factores Pronostico	Gold Stan	Estadística	Conclusiones
Ganigi PM, and cols. Pediatric Neurosurg 2005 Nov-Dec. Periodo 1995-2002	Edades desde los 9 meses a los 15 años con Gliomas de alto grado en cualquier sitio anatómico	54 pacientes	Expresión del p53,EGFR, pRb y bcl 2 como factor Pronóstico	TAC MRI, Biopsia INMUNOHIS_ QUIMICA	p=0.003 TABLAS DE FRECUENCIA	El p53 se encuentra presente en un gran número de neoplasias cerebrales, pero la expresión del p53 más bcl2 esta asociado a mal pronóstico.
Barbara J. Fisher, MD and cols. Neurosurg Focus 4(4) article 5,1998 Periodo 1963 y 1995	Estudio retrospectivo Pacientes de 17 años o menores en The London Regional Cancer Center in London con Gliomas de bajo grado	80 pacientes de los cuales todos fueron resecados o biopsiados y 47 recibieron Radioterapia (40 post operatoria y 7 durante la progresión del tumor)	Resección previa a Radioterapia Volumen tumoral Pre radioterapia de 17.1 cm3 y post radioterapia 11.5 cm3	TAC CEREBRAL	Análisis multivariado	En un análisis seriado con TAC cerebral sugiere que la lesión post resección tienen buena respuesta a radioterapia , ya que puede haber una respuesta parcial o completa y que permite aplicar menores dosis de radiación igualmente efectivas.
Mark T. Jennings and cols. Journal of clinical Oncology, Vol 20, No 16 (agostos 15)2002, pp 3431-3437 Quimioterapia pre radiación en	Estudio retrospectivo pacientes entre 3 y 25 años de edad. Divididos en 2 grupos, un grupo recibió	Brazo A 32 sujetos y un segundo grupo recibió Brazo N 31 sujetos Radio M:F 1.17:1	Brazo A: VP-16, CBP,VCR Brazo B: VP-16, CDDP, VCR, CFM	BIOPSIA TAC /RMN	Supervivencia libre de evento (EFS) y supervivencia global (OS) Las comparaciones entre los tratamientos se hicieron con Log - Rank test , tablas de	Ningún régimen de quimioterapia mejora significativamente los rangos de respuesta, ni EFS, ni la OS en los pacientes con gliomas de tallos, ya que el Brazo A fallecieron por efectos de toxicidad; el Brazo B fallecieron

Gliomas primarios de tallo, Estudio Fase II CCG-9941					comparación de frecuencias basadas en X2 TEST, y las variables continuas con análisis univariado	por enfermedad progresiva.
Jean Sebastián Guillano and cols. Brain (2001), 124 2528-2539 Brainstem gliomas in adults: prognostic factor and classification. Investigación de 1985 a 1999	con un rango de edad entre los 16 y 70 años con media de 34 años	48 adultos	menor de 40 años, duración de los síntomas antes del diagnóstico mayor de 3 meses, Karnofski mayor 70, histología de bajo grado, ausencia de necrosis en RMN	RMN BIOSIA	Análisis univariado para factores pronósticos con una significancia p menor a 0.01	El 71% fueron biopsiados, pero lo que estableció el mejor pronóstico fue la reseabilidad.
Landolfi et al 1998 estudio de 1989 a 1997	con edad media de 40 años.	19 adultos	Karnofsky Radioterapia Biopsia por esterotactia Resecabilidad	RMN para todos los pacientes		La supervivencia fue a 4.5 años. El 58% respondieron a la radioterapia
Seivapandian et al. 1999 estudio de 1967 a 1995	Población pediátrica y adultos	30 sujetos	Resecabilidad e histología	RMN Y TAC		Mejor pronóstico en adultos que se les realizó resección completa.
Guiney et al. 1993 Estudio de 1980 a 1989	Población pediátrica y adultos	21 sujetos	Localización y duración de los síntomas	RMN Y TAC		Mejor pronóstico gliomas en región supratentorial por fácil reseabilidad y síntomas más de 3 meses de duración antes del diagnóstico.

Shievre et al 1992 1984 a 1990	Población pediátrica y adulta	19 sujetos supervivenci # 4 3.6 años	RADIOTERAPIA HIPERFRACCIONADA	RMN		Mejor pronóstico los que recibieron Radioterapia hiperfraccionada
--------------------------------------	----------------------------------	--	----------------------------------	-----	--	---

TOMADO DE SERIES PEDIÁTRICAS Y ADULTOS CON GLIOMAS DE TALLO. ^{9,23,24,62,63}

⁹ Amab Chkravarti, Elizabeth Noll, Peter McL, Black, Daniel F. Finkelstein, Dianne M. Finkelstein, Nicholas J. Dyson and Jay S. Loeffler; Quantitatively Determined Survivin Expression Levels Are Prognostic Value in Human Gliomas. Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 4(February 15), 2002;pp 1063-1068.

²³ Fisher B., Scott C., Curran W, Phase I study of topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of radiation therapy oncology group trial 9507; J. Clin Oncol, 2001; 19 (4):1111-1117.

²⁴ Jennings M., Sposto R., Shen V., Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: Phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group; J. Clin Oncol, 2002; 20(16):3431-3437.

^{62.} Jean Sebastian Gulliano et al, Brainstem Gliomas in adults: prognostic factors and classification; Brain (2001), 124, 2528-2539.

^{63.} Ganig MP, Santosh V, anandh B, Chandramouli BA, Sastry Kolluri VR: Expresion of p53, EGFR, pRb y bcl2 protein in pediatric glioblastoma multiforme: a study of 54 patients . Pediatric Neurosurg 2005 Nov-Dec; 41 (6) 292-299.

E. TRATAMIENTO: El tratamiento de elección depende del tipo de tumor, si la lesión es focal o no y la localización del tumor.

CIRUGIA:

Se han realizado diferentes estudios neuroquirúrgicos que nos permitan evaluar el patrón de respuesta de los pacientes con gliomas de tallo que han recibido tratamiento quirúrgico únicamente y que nos han permitido evaluar los factores de riesgo y las secuelas neurológicas que dicho tratamiento acarrea a estos pacientes. Signe Sonderkaer y cols,¹⁹ realizó un estudio en 65 pacientes operados con gliomas de bajo grado de 1970 a 1997, en Dinamarca, el seguimiento de estos pacientes fue de 10.7 años. Estos pacientes 34 tenían tumor en fosa posterior, 22 pacientes con tumor en hemisferios cerebrales y 9 eran tumores de la línea media. Los pacientes que recibieron como tratamiento únicamente resección quirúrgica tuvieron una buena recuperación postoperatoria buena del déficit neurológico de los pares craneales. Esto con la mejoría y avance de las técnicas quirúrgicas ha sido posible que muchos pacientes con tumores exofíticos y quísticos de características locales, puedan tener una supervivencia libre de progresión del tumor más amplia sin la necesidad de tratamientos adicionales postoperatorios. Algunos tumores focales, quísticos y sólidos del tallos son lesiones fácilmente accesibles

¹⁹ Sonderkaer S., Schmiegelow., Long-Term neurological outcome of childhood brain tumors treated by surgery only, J Clin Oncol. 2003, 21(7):1347-1351.

quirúrgicamente y muchos autores sugieren que incluso después de la resección parcial únicamente los paciente no requieran tratamiento adicional. Incluso buenos rangos de supervivencia ha sido registrados en los tumores de la línea media. La limitación de una resección eficaz esta asociada a morbilidad en el transoperatorio, particularmente si la lesión se encuentra en la médula ya que su abordaje debe ser con suma precaución. En contraste con lo anterior el rol de la cirugía en pacientes con lesiones difusas intrínsecas esta limitado.⁵

Incluso la simple biopsia esta asociada con morbilidad y a lo largo ha sido considerada innecesaria en contexto de la presentación clínica atípica en los hallazgos de la RMI los cuales son característicos de la histología de los gliomas y lo cual no influyen en el tratamiento. Se ha concluido a lo largo de diferentes estudios que la resección radical de los gliomas de bajo grado pueden disminuir la incidencia de recurrencia, y el tiempo de progresión del tumor, así como la incidencia de transformación maligna. Estudios realizados en Brigham y Woman´s Hospital por la Universidad de Harvard²⁰, presentaron una serie de 25 pacientes que se sometieron a craneotomía y resección de gliomas de bajo grado dirigidas por imagen por RMI intraoperatoria, lo cual según el autor permitió una valoración mas acuciosa de las anomalías del tumor así como una resección más amplia de estas áreas, con baja morbilidad de la función neurológica.²¹ Los gliomas de tallo son uno de los tipos mas malignos de tumores cerebrales y su pronóstico es extremadamente pobre, se presume que el potencial de proliferación de estos tumores es sumamente alto pero hay muy poca

²⁰ Martín C., Alexander E., Wong T, Black P. Surgical Treatment of Low – Grade Gliomas in the intraoperative Magnetic Resonance Imagen

²¹ Fisher B., Bauman G., Macdonald D., Low – Grade Gliomas in children: Tumor Volume response to radiation; AANS Scientific Journals; 4(4); art. 5, 1998.

información sobre la motilidad de las células de gliomas de tallos debido a que su resección quirúrgica es rara vez posible de realizar.

RADIOTERAPIA: Hoy en día se utiliza la Radioterapia para los gliomas de tallo en forma más selectiva. Para pacientes tratados quirúrgicamente, la radioterapia postoperatoria es utilizada en pacientes que inesperadamente resultaron ser lesiones de alto grado o en aquellos que presentaban progresión temprana. Para el 20 al 30 % de los pacientes con tumores recurrentes después de la resección quirúrgica, la cirugía se debe considerar mas adelante y la radioterapia se debería reservar para los casos inoperables. El uso de la radioterapia convencional esta limitada por el volumen tumoral y las dosis estándar utilizadas son de 54 Gy por más de 6 semanas.^{5,22} Sin embargo estos pacientes suelen responder muy bien al tratamiento con irradiación estereotáctica fraccionada. Además el 75 % o más de los pacientes con tumores intrínsecos difusos, presentan mejoría clínica durante el tratamiento, los intervalos libres de progresión son cortos (media menor de 6 meses) y con supervivencia extremadamente pobre. Desde 1984 se han realizado múltiples estudios de serie III para establecer el mejor esquema de radioterapia fraccionada POG (Pediatric Oncology Group), CHOP (The Children´s Hospital of Philadelphia) el CCG y el UCSG(The Brain Tumor Research Center at the University of California en San Francisco), cada uno de estos grupos establecieron patrones de dosis de radioterapia hiperfraccionada cuyo rangos fueron de 64.8 a 78 Gy. Las dosis bajas de 64.8 Gy (CHOP) y 66 Gy (POG) no se observótoxicidad; dosis intermedias de 70.2 Gy (POG) y 72 Gy (UCSG y CCG) los resultados sugirieron un incremento de la eficacia, lo cual no fue

^{5,}
²² Broniscer A., Leite C., Cristofani L., Radiation Therapy and High – dose de tamoxifen in the treatment of patients with diffuse brainstem gliomas: results of Brazilian cooperative study; J. Clin. Oncol, 2000; 18(6): 1246-1253.

demostrado con dosis más altas de 75.6 Gy (POG) y 78 Gy (CCG).⁷ Posteriormente en el año 2000 múltiples estudios fase I / II fueron realizados por Radiation Therapy Oncology Group Trial 9507, y The Brainstem Glioma Cooperative Group, quienes evaluaron la respuesta de los gliomas a la administración de radioterapia a dosis de 54 Gy combinada con tamoxifeno y dosis de 60 Gy combinada con tepotecan, respectivamente obteniendo supervivencia libre de progresión a 10.3 y 9.7 meses, dichos estudios demostraron no tener diferencia aparente de supervivencia con los esquemas convencionales de radioterapia.^{23,24}

QUIMIOTERAPIA:

En estudio fase II realizados por el CCG -9941 de The Children's Cancer Group, evaluando la respuesta a la quimioterapia preradiación en los gliomas de tallo, los cuales se realizaron dos brazos de estudio, el grupo A que comprendía un curso de Carboplatino, Etoposido y Vincristina; el grupo B que recibió un curso de cisplatino, etoposido y ciclofosfamida, ambos grupos fueron rescatados con factor estimulante de las colonias granulocíticas, concluyeron al final que ninguno de los dos brazos de quimioterapia mejoró el rango de respuesta de los gliomas de tallo, ni la supervivencia libre de eventos, ni la supervivencia global.²⁵ Eastern Cooperative Oncology Group Trial 2394, realizó un estudio de Fase III de

7

²³ Fisher B., Scott C., Curran W, Phase I study of topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of radiation therapy oncology group trial 9507; J. Clin Oncol, 2001; 19 (4):1111-1117.

²⁴ Jennings M., Spoto R., Shen V., Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: Phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group; J. Clin Oncol, 2002; 20(16):3431-3437.

²⁵ Grossman S., O'Neil A., Hellman R.; Phase III study comparing three cycles of infusional carmustine and cisplatin followed by radiation therapy with radiation therapy and concurrent carmustine in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma multiforme: eastern cooperative oncology group trial 2394; J. Clin. Oncol, 2003; 21(8) 1485-1491.

1996 a 1999 en el que se comparo tres ciclos de carmustina en infusión y cisplatino seguido de radioterapia versus la administración de radioterapia concomitantemente con carmustina, concluyendo que tampoco mejoró la media de supervivencia a un año y la supervivencia libre de progresión y resultó ser un tratamiento mas costoso ya que requiere mas días de estancia intrahospitalaria y mayor toxicidad.²⁶

Estudios de fase II comparando el uso de Carmustina combinada con O6 Benzyguanidinas en los pacientes con gliomas de alto grado resistentes a las nitrosaureas, o recurrentes o con marcado índice de progresión demostró no tener éxito en el manejo de dichos tumores. Concluyendo que no se ha establecido el role de la quimioterapia en el manejo de los pacientes con gliomas de tallo. Ya que la respuesta a la administración de un solo agente o a la combinación de varios agentes quimioterapéuticos no han demostrado mejorar la supervivencia en comparación a la administración de la radioterapia convencional y el tratamiento quirúrgico siempre y cuando el tumor se resecable.²⁷

²⁶ Quinn J., Pluda J., Friedman H., Phase II trial of Carmustine plus O6-Benzylguanine for patients with nitrosourea-resistant recurrent or progressive malignant glioma; *J. Clin Oncol*, 2002; 20 (9):2277-2283.

²⁷ Lapras C, Patet JD, Lapras CJ, et al: Cerebellar astrocytomas in childhood. *Childs Nerv Syst* 2:55-59, 1986

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN:

Los gliomas son las neoplasias intracerebrales más frecuentes de la edad pediátrica, constituyendo los gliomas de tallo el tipo más maligno de los tumores cerebrales cuyo pronóstico es pobre en extremo, y que debido a su localización son de difícil abordaje quirúrgico, lo cual dificulta el estudio de sus características histológicas, de expansión y crecimiento para poder diseñar abordajes terapéuticos que permitan una mejora en el pronóstico de supervivencia libre de progresión y global de estos pacientes. El INP cuenta con una experiencia de 12 años en el diagnóstico y tratamiento de este grupo de pacientes, logrando una supervivencia libre de enfermedad de los gliomas del 20% a cinco años. Hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio que permita conocer las características histológicas y los factores relacionados con su progresión, proliferación y diseminación. Este trabajo propone dicho estudio, que permitirá identificar factores pronósticos y complicaciones secundarias al tratamiento o a la patología de base, para establecer una mejoría en los protocolos de manejo en su abordaje multidisciplinario y lograr una mayor supervivencia, ofreciendo al mismo tiempo una mejor calidad de vida al paciente y su familia.

OBJETIVO GENERAL :

Analizar la experiencia clínica en gliomas de tallo del INP, para identificar factores pronósticos y complicaciones secundarias al tratamiento o a la patología de base relacionados con la supervivencia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar la incidencia de gliomas de tallo en los pacientes del INP registrados desde 1992 a 2004.
2. Conocer las características clínicas de presentación más frecuentes.
3. Describir las características de la población afectada por los gliomas de tallo que son tratados en el INP.
4. Determinar los diferentes abordajes terapéuticos aplicados a los pacientes con glioma de tallo desde 1992 a 2004.
5. Establecer la supervivencia global de estos pacientes.
6. Establecer la supervivencia libre de evento de estos pacientes
7. Determinar la frecuencia de secuelas y tipo de las mismas secundarias a la enfermedad y al tratamiento.
8. Determinar la frecuencia de pacientes en los que fue posible el abordaje quirúrgico del tumor y su impacto en el pronóstico de supervivencia global.
9. Determinar la frecuencia de pacientes en los que fue posible el abordaje quirúrgico del tumor y su impacto en el pronóstico de supervivencia libre de evento.

HIPOTESIS

1. El grado de reseccabilidad del tumor es el factor pronóstico más importante en la supervivencia global de los pacientes con glioma de tallo.

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO: Estudio descriptivo de tipo retrospectivo, transversal y observacional.

POBLACION: se hará un muestreo intencional de todos los pacientes con diagnóstico de glioma de tallo ingresados al INP desde 1992 a 2004. No es

necesario establecer por fórmula el número total de la población incluida en el estudio.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Todos los pacientes con diagnóstico de glioma de tallo.
- De cualquier sexo.
- Atendidos en el INP en el período comprendido entre 1982 y 2004.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con gliomas que no sean de localización de tallo.
- Neoplasias de tallo que no pertenezcan al grupo histológico de la glia.
- Pacientes con neoplasias no primarias de tallo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes que hayan abandonado tratamiento antes del primer año.

SELECCIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Tipo	Valores
Sexo	Nominal	Hombre (1) Mujer (2)
Edad	Continua	(no aplica)
Resecabilidad	Continua	(no aplica)
Volumen tumoral pre-tratamiento	Continua	$a^2 + b \times \pi / 6$
Volumen tumoral post-tratamiento	Continua	$a^2 + b \times \pi / 6$

DEFINICION DE VARIABLES:

- **Resección completa del tumor. Resecabilidad mayor del 90% =1 y Resecabilidad menor del 90% =2 , evaluando con imagen residual del tumor.**
- **Respuesta del tumor a las diferentes modalidades terapéuticas. El manejo de los gliomas de tallos es multidisciplinario ya que es necesario primero manejo neuroquirurgico, radioterapia y quimioterapia utilizando esquemas como ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido) , esquemas de nitrosauras (CCNU, Procarbazina, 6MP, VCR) o CBP / ETOPOSIDO.**
- **Supervivencia libre de progresión, es decir que posterior a el manejo el volumen del tumor muestre una reduccion al 50% del volumen al diagnostico.**
- **Progresión del tumor es cuando a pesar del manejo quirurgico o de radioterapia por imagen se muestra un incremento en el volumen tumoral.**
- **Afección de pares craneales manifestado por parálisis facial , sialorrea , torticoles , amaurosis, ptosis palpebral, estrabismo.**
- **Supervivencia libre de recaída, presencia de tumor posterior a inicio de vigilancia con imagen previa de ausencia de tumor.**
- **VALORACION CON ESCALA DE KARNOFSKY SE BASA EN LOS SIGUIENTES PARAMETROS.**

ESCALA DE KARNOFSKY

Karnofsky DA, Abelmann WH, Graver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma." *CANCER* 1948; 1: 634-56

Actividades	Puntuación	Equivalente físico
Normal, sin quejas, faltan indicios de enfermedad	100	
Llevar a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves	90	Capaz de trabajo y actividad normales, sin necesidad de cuidados especiales
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas morbosos	80	
Capaz de cuidarse, incapaz de actividad normal o trabajo activo	70	
Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades	60	No apto para el trabajo. Capaz de vivir en la casa, satisfacer la mayoría de sus necesidades. Necesita una ayuda de importancia variable
Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente	50	
Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales	40	
Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo	30	Incapaz de satisfacer sus necesidades, necesita asistencia equivalente a la de un hospital. La enfermedad puede agravarse rápidamente.
Gravemente enfermo. Tratamiento activo necesario	20	
Moribundo, irreversible	10	

Muerto.

0

Muerto

- Características histopatológicas del tumor:
 - Astrocitoma Pilocítico.
 - Astrocitoma Anaplasico.
 - Glioblastoma multiforme.

- PATRON RADIOLOGICO:
 - Difuso
 - Focal
 - Dorsal
 - exofítico
 - cervicomedular

DESCRIPCION DEL METODO:

Se revisaran los expedientes clínicos y radiológicos de todos los pacientes del INP con diagnóstico histopatológico de gliomas de tallo, atendidos entre 1992 y 2004. Se obtendrá la información siguiente: sexo, edad en meses al diagnóstico, diagnóstico histopatológico, hidrocefalia al diagnóstico, datos de hemiparesia al diagnóstico, compromiso de pares craneales, tiempo de evolución desde inicio de los síntomas hasta su primera consulta, presencia de ataxia, modalidad diagnóstica utilizada TAC o RMI, terapéutica recibida radioterapia, resección quirúrgica completa o solo biopsia, biopsia estereotáctica, quimioterapia, duración del tratamiento, karnofsky en la última consulta, progresión durante tratamiento, recaída, tiempo y edad de recaída.

ANALISIS ESTADISTICO:

- Se utilizara estadística descriptiva para conocer las características de la población en relación a las variables antes mencionadas.
- Se realizara un análisis univariado usando Kaplan Meier para evaluar la asociación entre supervivencia libre de evento (SVLE) y global (SVG) con las variables edad, reseccabilidad, histología, uso de quimioterapia y uso de radioterapia. Se usará la prueba de Log Rank para comparar las diferencias entre los grupos, con un nivel de significancia <0.05 .
- Si más de una variable resulta significativa para supervivencia, se correrá un multivariado usando la regresión de Cox, la cuál permite obtener además valores de riesgo relativo.
- Para la SVLE se considerará desde la fecha del diagnóstico hasta la evaluación que determina la progresión o la primera recaída, así como el evento final y la fecha del último seguimiento.
- Para el seguimiento de la SVG se tomaran en cuenta los pacientes muertos libres de enfermedad por complicaciones del tratamiento y se tomaran como eventos la progresión o la recaída.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Por ser un estudio de tipo retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional y clínico, no implica daño o riesgo alguno al paciente. Solo requiere de carta de compromiso por parte del investigador en la que se asevere que se respetara la confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes, así como el anonimato de los sujetos de estudio y el compromiso de hacerles sabedores de todo dato que favorezca a un mejor abordaje del glioma de tallo.

RESULTADOS:

Se encontraron un total de 79 expedientes de pacientes con Glioma de tallo desde 1992 al 2004 de los cuales sólo 51 fueron elegibles para el estudio ya que el resto de los expediente no estaban disponibles para su revisión en el archivo por pérdida, destrucción o falta de material. Todos los pacientes encontrados fueron mayores de 3 años, su rango de edad fue de 3 años a 15 años (media=8.24, mediana=8.00, Desv. Std.=3.054)(Tabla No 1); 37.3% (19) fueron mujeres y 62.7% (32) hombres (Gráfico No1). En 21 (41.2%) pacientes se realizó RMN como primer estudio de imagen al diagnóstico, en el resto de los pacientes (58.8%) se realizó TAC al diagnóstico. (Tabla No 2).

EDAD EN AÑOS:

N	51
MEDIA	8.24
MEDIANA	8.00
DESVIACION ESTANDAR	3.054
MINIMO	3
MAXIMO	15

TABLA No 1

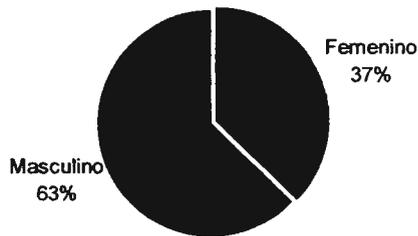


Gráfico No 1

Estudios de Imagen	n	%
RMN	21	41.2
TAC	30	58.8
Total	51	100.0

Tabla No 2

Al momento del diagnóstico 40 (78%) pacientes presentaron alteración de los pares craneales; (Tabla No 3) y 38 (74.5%) pacientes presentaron un Kamofsky menor al 70%; (Tabla No 4). Sólo 10 (19.6%) pacientes presentaron un volumen tumoral al diagnóstico menor de 50 mm³ (Gráfica No2). Se realizó biopsia en 22 (43.1%) pacientes, y biopsia por estereotaxia en 8 (15.7%) (Gráfico No 3 yTabla No 5). En las gráficas 4 y 5 se muestran las distribuciones de presentación por histología y patrón de diseminación.

Afectación de Pares Craneales	n	%
No	11	21.6
Sí	40	78.4
Total	51	100.0

Tabla No 3

Kamofsky	n	%
Mayor del 70 %	13	25.5
Menor del 70%	38	74.5
Total	51	100.0

Tabla No 4.



Gráfico No2

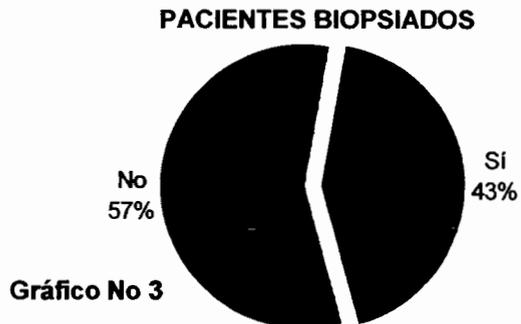


Gráfico No 3

Biopsia por estereotaxia	n	%
Positiva	8	15.7
Negativa	43	84.3
Total	51	100.0

Tabla No 5

HISTOLOGIA DEL TUMOR

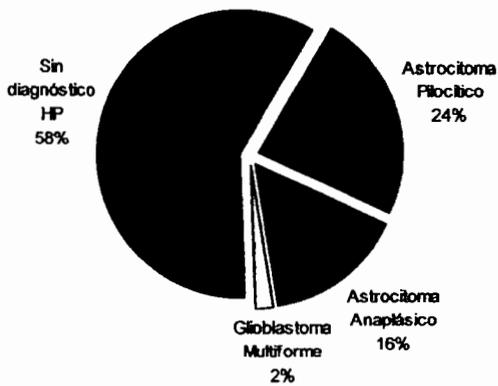


Gráfico No 4

PATRON DEL TUMOR

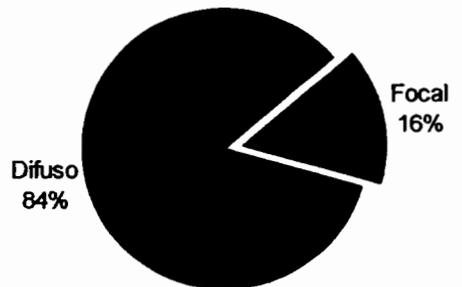


Gráfico No 5

En lo que se refiere al tratamiento todos los pacientes recibieron radioterapia. Los esquemas de quimioterapia utilizados se muestran en el gráfico No 6, 32 (62.7%) pacientes no recibieron esta modalidad terapéutica debido a la ausencia de un diagnóstico histopatológico ya que estos paciente no eran candidatos a biopsia o cirugía. El volumen tumoral posterior al tratamiento fue menor de 50 mm³ en 21 (41.2%) pacientes y mayor de 50mm³ en 30 (58.8%)(**Tabla No 6**). El porcentaje de resecabilidad del tumor post-tratamiento se presenta en el gráfico No 7. Presentaron recaída 10 (19.6%) pacientes.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

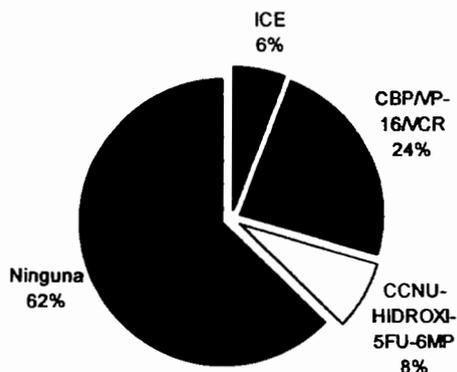


Gráfico No 6

Volumen posterior	n	%
Menor de 50 mm3	21	41.2
Mayor de 50 mm3	30	58.8
Total	51	100.0

Tabla No 6

RESECABILIDAD DEL TUMOR

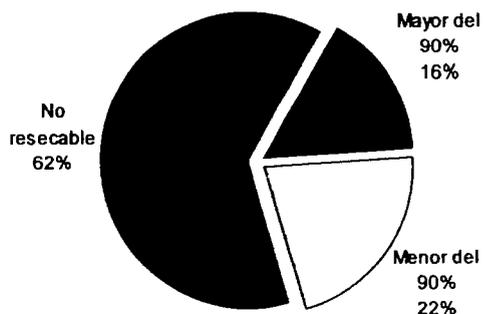


Gráfico No 7

Recaída	N	%
No	41	80.4
Sí	10	19.6
Total	51	100.0

Tabla No 7

Estado Actual	n	%
Vivo	9	17.6
Muerto	42	82.4
Total	51	100.0

Tabla No 8

Causa del fallecimiento	n	%
HIC	3	5.9
Progresión tumoral	34	66.7
Sepsis	4	7.8
Datos incompletos	10	19.6
Total	51	100.0

Tabla No 9

No se corrieron comparaciones por edad ni por radioterapia porque ambas resultaron constantes en este grupo de estudio. La supervivencia global fue del 18% en un rango de 0 a 151 meses (media =32.11, mediana=6.73).

Los resultados del análisis univariado eliminaron como variables no relacionadas con la supervivencia a la quimioterapia ($\chi^2=3.4$, sig=0.33; Log Rank 1.95 ,gl= 3, sig=.58); la recaída ($\chi^2=2.66$, sig=0.103; Log Rank 0.05 ,gl= 1, sig=.81) . Las

variables relacionadas con la supervivencia fueron volumen del tumor al diagnóstico ($\chi^2=23.45$, sig<0.001; Log Rank 13.23, gl= 1, sig=.0003); histología ($\chi^2=18.08$, sig<0.0; Log Rank 17.03, gl= 3, sig=.0007); patrón de diseminación ($\chi^2=44.27$, sig<0.00; Log Rank 22.27, gl= 1, sig<0.00); resecabilidad ($\chi^2=32.07$, sig<0.00; Log Rank 18.24, gl= 2, sig=.0001); afección de pares craneales al diagnóstico ($\chi^2=29.27$, sig<0.00; Log Rank 18.32, gl= 1, sig<0.00); y volumen posterior al tratamiento ($\chi^2=15.61$, sig<0.00; Log Rank 31.40, gl= 1, sig<0.00).

A partir de estos resultados, se corrió un análisis multivariado con la prueba de Cox (se corrieron diversos análisis eligiendo el modelo que mostró un mejor ajuste con el método Stepwise Forward LR), en el que sólo la afección a pares craneales y el volumen tumoral posterior a radioterapia resultaron factores pronósticos para la supervivencia.

Coefficientes del Modelo

-2 Log Likelihood	Chi ²	gl	Sig.
210.897	41.641	9	.000

Tabla No 10

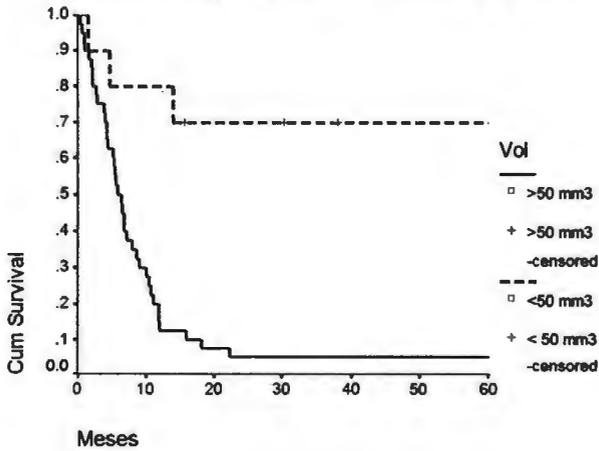
Variables ⁺	B	gl	Sig.	Exp(B) [*]
Histología		3	.81	
Histología (1)	-.38	1	.62	.68
Histología (2)	.39	1	.54	1.49
Histología (3)	-.04	1	.97	.95
Patrón de diseminación	-14.07	1	.94	.000
Afección de pares craneales	2.31	1	.02	10.07
Volumen post. Rt	-2.23	1	.001	.10
Volumen al Dx	-.36	1	.63	.69
Resecabilidad		2	.25	
Resecabilidad (1)	-2.41	1	.15	.09
Resecabilidad (2)	.050	1	.94	1.05

* Riesgo relativo; ⁺ Se utilizó el método de indicador para codificar las variables categóricas.

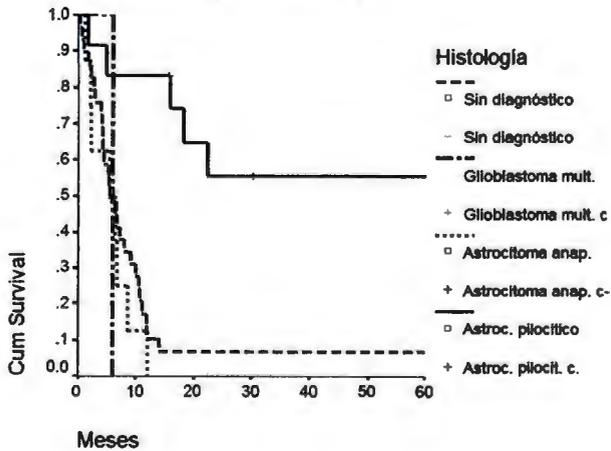
Tabla No 11.



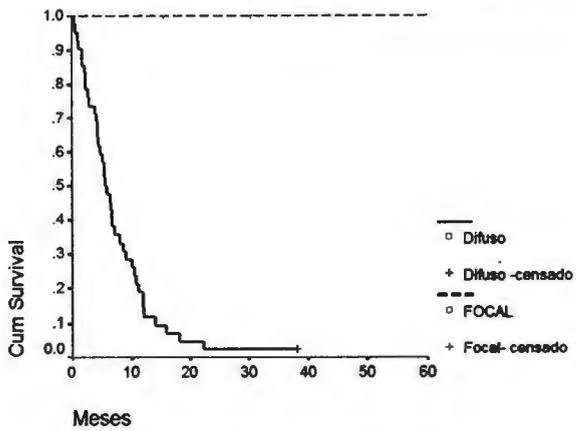
Sobrevida por Volumen Tumoral al Dx



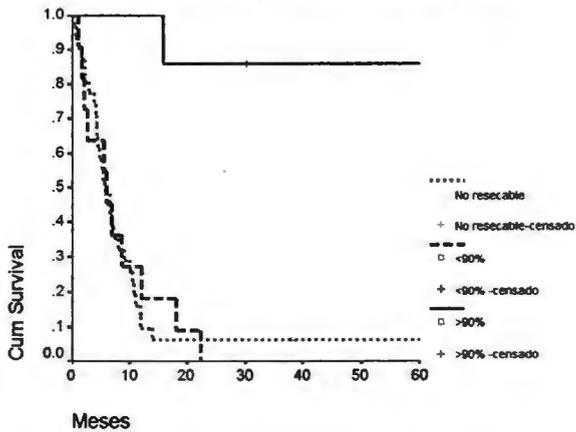
Sobrevida por Histología



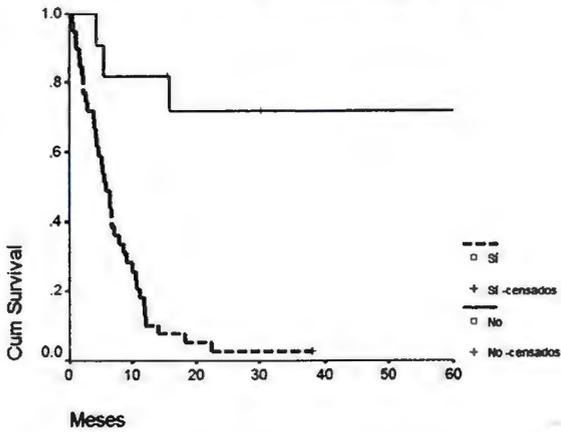
Supervivencia por Patrón de diseminación



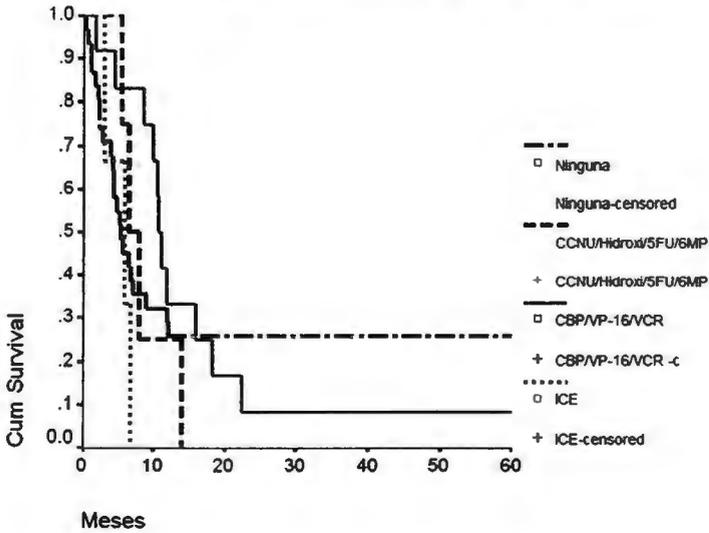
Supervivencia por Resecabilidad del Tumor



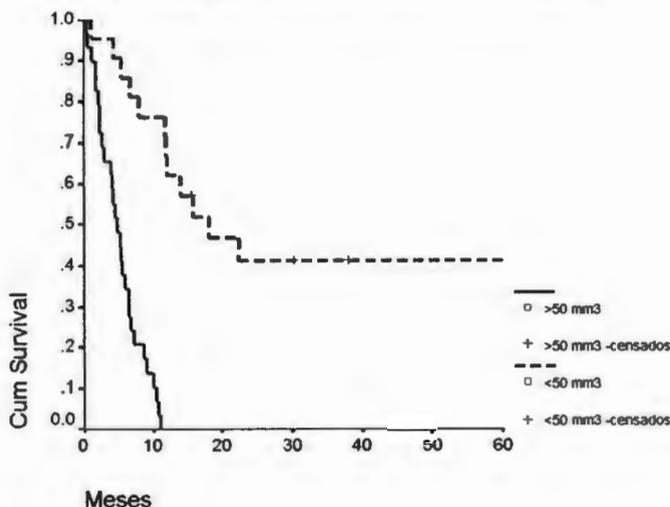
Sobrevida por afección de Pares Craneales al Dx



Sobrevida por Esquema de Quimioterapia



Sobrevida por Volumen del Tumor post Tx



DISCUSION:

En el presente estudio, se realizó un análisis de 51 pacientes con diagnóstico de Glioma de tallo hospitalizados en El Instituto Nacional de Pediatría desde 1992 al 2004, observando que constituyen el 20% de los tumores del SNC, La edad media de presentación fue de 8.24 años con un rango mínimo de 3 años y un rango máximo de 15 años, lo cual coincide con la literatura internacional la cual reporta una edad media de presentación de 5-9 años, la relación femenino/masculino observada fue de 0.5 :1, mencionando la literatura una relación de 1:1 a partir de los 10 años de edad⁷; La detección de los gliomas del tronco puede ser difícil en casos límite, en 21 (41.2%) pacientes se realizó RMN como primer estudio de imagen al diagnóstico, en el resto de los pacientes (58.8%) se realizó TAC al diagnóstico. (Tabla No 2), mostrando que la TAC ha sido suficiente para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes estudiados en el I¹NP, en contraste con

⁷ Principles and Practice of Pediatric Oncology, third edition, Philip A. Pizzo, David G. Poplack, Chapter 25, " Tumors of The Central Nervous System"; Lippincott-Raven Publisher Philadelphia 197;667-669.

⁴ Hand Book of Neurosurgery. Mark S. Greenberg M.D; Vol. 1 4a ed, Lakeland, Florida 1997;254-255.

15 Sousa P; Hinojosa J; Muñoz MJ; Esperanza J; Muñoz A. Brainstem Glioma. Neurocirugía (Astur) 01 Feb 2004; 15(1):56-66.

la experiencia internacional la cual menciona que el mejor contraste natural entre el tumor y la sustancia blanca se obtiene en secuencias T2 de RM. En 50% de los pacientes están afectados los nervios craneales y existen signos de compromiso de tracto largo⁷; en la población estudiada se observó que al momento del diagnóstico 40 (78%) pacientes presentaron alteración de los pares craneales;(Tabla No 3) y 38 (74.5%) pacientes presentaron un Karnofsky menor al 70%;(Tabla No 4), siendo una de las variables relacionadas con la supervivencia de los pacientes.

La resección quirúrgica generalmente resulta imposible por compromiso de estructuras vitales. La biopsia a cielo abierto o, idealmente, estereotáxica, puede realizarse y se debe intentar citorreducción en los pacientes con lesiones exofíticas¹⁵, en el servicio de neurocirugía del INP se realizó biopsia en 22 (43.1%) pacientes, y biopsia por estereotaxia en 8 (15.7%) (Gráfico No 3 y Tabla No 5). El 90% de los gliomas son astrocitomas, la forma maligna o de mayor grado predomina uno de cada dos tumores son glioblastomas y estos ocupan el 20% de los tumores cerebrales. Los de bajo grado ocupan el 10 a 15% de los tumores y predominan como supratentoriales; cada vez es más frecuente que las diferentes series publiquen por separado los gliomas de bajo grado. Entiéndase grado 1 y 2 y por otro lado los astrocitomas anaplásicos y los glioblastomas multiformes ya que la conducta dista muy en especial en lo referente a sobrevida siendo de más de 10 años en bajo grado contra 18 a 36 meses en anaplásicos y glioblastomas⁵; demostrando en la muestra incluida en el estudio que el diagnóstico histopatológico más frecuente fue Astrocitoma Pilocítico (24%), Astrocitoma Anaplásico (16%), y glioblastoma multiforme (2%), el 58% de la población no tuvo diagnóstico histopatológico. Su definición histológica es esencial para instituir el tratamiento adecuado, ya que además de los gliomas de tallo, se pueden encontrar lesiones de tipo tuberculoma, linfoma, angioma, vasculitis o radionecrosis. La positividad de la biopsia es alta y su morbimortalidad baja cuando se compara con la del abordaje y biopsia a cielo abierto, sea a través del piso del IV ventrículo o del ángulo pontocerebeloso. En la población el patrón de presentación en un 84% fue difuso y un 16% fue focal, lo cual limita el manejo quirúrgico. La Radioterapia está indicada en todos los casos. El 70% de los niños

⁵ Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BX, The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993 Jul;3(3):255-68.

Review.

con infiltración difusa del puenteresponde a la radioterapia²¹, el 100% de los pacientes incluidos en el estudio recibieron radioterapia, por lo que no se corrieron comparaciones por radioterapia porque resultó ser una constante en este grupo de estudio. El Volumen: la integración de la TAC y/o la RNM definen el volumen tumoral a tratar, incluyendo el edema perilesional, con margen de 2-3 cm. El volumen tumoral posterior al tratamiento fue menor de 50 mm³ en 21 (41.2%) pacientes y mayor de 50mm³ en 30 (58.8%)(Tabla No 6). El porcentaje de reseccabilidad del tumor post-tratamiento se presenta en el gráfico No 7. Presentaron recaída 10 (19.6%) pacientes. En cuanto a quimioterapia se utilizan los mismos esquemas que en los gliomas de alto grado (III y IV) en otras localizaciones, según el grado histológico; no está indicada en los tumores de bajo grados I y II .²⁶,⁷⁴, Los esquemas de quimioterapia utilizados se muestran en el gráfico No 6, 32 (62.7%) pacientes no recibieron esta modalidad terapéutica debido a la ausencia de un diagnóstico histopatológico ya que estos paciente no eran candidatos a biopsia o cirugía.

Los pacientes con tumores de bajo grado (I–II) tienen una supervivencia de 60% a dos años, y los de alto grado (III–IV) de 5-14% de supervivencia a 2 año,¹⁸ La supervivencia global en la muestra estudiada fue del 18% en un rango de 0 a 151 meses (media =32.11, mediana=6.73).

Los resultados del análisis univariado eliminaron como variables no relacionadas con la supervivencia a la quimioterapia ($\chi^2=3.4$, sig=0.33; Log Rank 1.95 ,gl= 3, sig=.58); la recaída ($\chi^2=2.66$, sig=0.103; Log Rank 0.05 ,gl= 1, sig=.81) . Las variables relacionadas con la supervivencia fueron volumen del tumor al diagnóstico ($\chi^2=23.45$, sig<0.001; Log Rank 13.23, gl= 1, sig=.0003); histología

²¹ Fisher B., Bauman G., Macdonald D., Low – Grade Gliomas in children: Tumor Volume response to radiation; AANS Scientific Journals; 4(4); art. 5, 1998.

²⁶ Quinn J., Pluda J., Friedman H., Phase II trial of Carmustine plus O6-Benzylguanine for patients with nitrosourea-resistant recurrent or progressive malignant glioma; J. Clin Oncol, 2002; 20 (9):2277-2283.

⁷⁴ Shuleller E, Seidl R, Wandl C, Dieckman K, Slava I. Prolonged Second Response to Cisplatin, Etoposido, and Ifosfamide in a child with a recurrent brain stem glioblastoma. Pediatric Hematol Oncol. 2001 Jun;18(4): 253-8.

¹⁸ Wong E., Hess K., Yung A., Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials, J Clin Oncol 1999; 17(8): 2572-2578

($\chi^2=18.08$, sig<0.0; Log Rank 17.03, gl= 3, sig=.0007); patrón de diseminación ($\chi^2=44.27$, sig<0.00; Log Rank 22.27, gl= 1, sig<0.00); resecabilidad ($\chi^2=32.07$, sig<0.00; Log Rank 18.24, gl= 2, sig=.0001); afección de pares craneales al diagnóstico ($\chi^2=29.27$, sig<0.00; Log Rank 18.32, gl= 1, sig<0.00); y volumen posterior al tratamiento ($\chi^2=15.61$, sig<0.00; Log Rank 31.40, gl= 1, sig<0.00).

A partir de estos resultados, se corrió un análisis multivariado con la prueba de Cox (se corrieron diversos análisis eligiendo el modelo que mostró un mejor ajuste con el método Stepwise Forward LR), en el que sólo la afección a pares craneales y el volumen tumoral posterior a radioterapia resultaron factores pronósticos para la supervivencia.

CONCLUSIONES:

Respecto al pronóstico de estas lesiones es muy difícil de establecer, pues depende de factores dependientes del enfermo, la histología y la topografía de la lesión. La supervivencia está íntimamente ligada de acuerdo al estudio al volumen del tumor al diagnóstico y post tratamiento, lo cual esta relacionado directamente con la topografía tumoral, ya que en ello radica su irresecabilidad; con mayor frecuencia los tumores de mayor malignidad, como el glioblastoma multiforme, cuya supervivencia oscila entre 18 y 24 meses, como promedio en los centros con mayores recursos.

Los pacientes con toma del estado general presentan menor supervivencia, a las manifestaciones generales secundarias a la hipertensión intracraneal mantenida, se suma la catabolia que acompaña a los cánceres y por lo tanto las defensas del hospedero están bajas. Lo mismo ocurre en los pacientes con grandes manifestaciones neurológicas, pues estos traducen una invasión importante de las estructuras cerebrales.

La histología del TC y su localización topográfica son vitales para determinar la evolución de un paciente con un TC y están estrechamente vinculadas. Puede existir una lesión de bajo grado de malignidad y estar ubicada en el tronco cerebral o en el tálamo, sitios de alta peligrosidad operatoria o un glioblastoma en una zona donde se puede realizar una resección quirúrgica total y sin embargo la histología ensombrece el pronóstico.

La invasión difusa o multifocal de las leptomeninges es el factor más serio y fatal en el éxito de la terapéutica de los pacientes con tumores del SNC, su fisiopatología se desconoce y el mejor método terapéutico también, aunque existe

la tendencia en la actualidad de utilizar tratamiento con radioterapia con lo que se ha disminuido la frecuencia de siembras.

Es importante concluir que de acuerdo a los 12 años de experiencia clínica en EL INP con los pacientes con glioma de tallo, se debe realizar un abordaje multidisciplinario para el manejo de los casos lo cual radica en el intento de establecer por biopsia un diagnóstico histopatológico que permita dar la pauta a una mejor valoración de la conducta terapéutica así como las expectativas de vida en dichos pacientes.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA INP

HOJA No:

EXPEDIENTE:

PROCEDENCIA:

EDAD:

SEXO: Hombre (1) Mujer (2)

FECHA DE INICIO DE LOS SINTOMAS:

FECHA DE LA PRIMERA CONSULTA:

SINTOMAS DE PRESENTACION:

VOMITOS: CEFALEA: ATAXIA: HEMIPARESIA:

DEFICIT DE PARES CRANEALES:

HIDROCEFALIA:

FECHA DEL DIAGNOSTICO: A. POR IMAGEN:

B. HISTOPATOLOGICO:

BIOPSIA : A. SI

- BIOPSIA CONVENCIONAL.
- BIOPSIA ESTEREOTACTICA.

B. NO

TAMAÑO DEL TUMOR: PRE QUIRURGICO:

POST QUIRURGICO

PATRON DE CRECIMIENTO: A. DIFUSO.

B. FOCAL.

C. EXOFITICO DORSAL.

D. CERVICO DORSAL.

MODALIDAD TERAPEUTICA: A. RADIOTERAPIA:

- PRE QUIRURGICA.

- POST QUIRURGICA.

B. CIRUGIA: - PARCIAL

- COMPLETA.

C. QUIMIOTERAPI

FECHA DE ULTIMA CONSULTA:

KARNOFSKY: A. AL DIAGNOSTICO.

B. POST TERAPEUTICO.

C. ACTUAL

ESTADO DEL PACIENTE: A. VIVO.

B. MUERTO.

BIBLIOGRAFIA:

1. Clínicas Quirúrgicas de la Academia Mexicana de Cirugía Oncológica. Oncología Quirúrgica, Tomo IV Cap.13 Neurooncología. Dr. Rogelio Revuelta G., Dr. Nicasio Arriada M., Edit Huéspedes, 2003;213-215.
2. Giese A., Bjerkvig R., Berens M. E., Westphal M., Cost of Migration: Invasion of Malignant Gliomas and implications for treatment, Artic. Review.
3. Dr. Rivera L R. Oncología Pediátrica Conceptos básicos y clínicos México 2002, intersistemas S.A. de C.V.
4. Hand Book of Neurosurgery. Mark S. Greenberg M.D; Vol. 1 4a ed, Lakeland, Florida 1997;254-255.
5. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BX, The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993 Jul;3(3):255-68. Review.
6. Kleihues P, Oghaki H (1999) Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. Neuro-Oncology, 1 (1): 44–51.
7. Principles and Practice of Pediatric Oncology, third edition, Philip A. Pizzo, David G. Poplack, Chapter 25, " Tumors of The Central Nervous System"; Lippincott-Raven Publisher Philadelphia 1997;667-669.
8. Yoshimura J. Clinicopathological Study of Diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases; Neurol Med Chir. Tokyo 2003; 43(8):375-382.
9. Arnab Chkravarti, Elizabeth Noll, Peter McL, Black, Daniel F. Finkelstein, Dianne M. Finkelstein, Nicholas J. Dyson and Jay S. Loeffler; Quantitatively Determined Survivin Expression Levels Are Prognostic Value in Human Gliomas. Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 4(February 15), 2002;pp 1063-1068.
10. Cost of Migration: Invasion of Malignant Gliomas and Implications for Treatment Giese et al. *J Clin Oncol.*2003; 21: 1624-1636.
11. ERBB1 is amplified and overexpressed in high-grade diffusely infiltrative pediatric brain stem glioma. Clin Cancer Res 9:3620-3624, 2003.

12. Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol*, 21:1624-1636.
13. M. Beatriz S. Lopes, M.D., and Edward R. Laws, JR., M.D. Low-grade central nervous system tumors *Neurosurg Focus* 12 (2):Article 1, 2002.
14. Joseph M. Piepmeier, M.D. Section of Neuro-oncology, Department of Neurosurgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut Low-Grade Gliomas *Neurosurg. Focus / Volume 12 February, 2002* 1.
15. Sousa P; Hinojosa J; Muñoz MJ; Esperanza J; Muñoz A. Brainstem Glioma. *Neurocirugía (Astur)* 01 Feb 2004; 15(1):56-66.
16. Dr. Francisco Goyenechea Gutiérrez. Especialista Segundo Grado en Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Miembro del Grupo Nacional de Neurocirugía. Jefe Servicio Neurocirugía
17. Minn Y, Pollock B, Fisher P., Surveillance neuroimaging to detect relapse in childhood brain tumors: a pediatric oncology group study ; 2001; 19(21):4135-4140.
18. Wong E., Hess K., Yung A., Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials, *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2572-2578.
19. Sonderkaer S., Schmiegelow., Long-Term neurological outcome of childhood brain tumors treated by surgery only; *J Clin Oncol*. 2003, 21(7):1347-1351.
20. Martin C., Alexander E., Wong T, Black P. Surgical Treatment of Low – Grade Gliomas in the intraoperative Magnetic Resonance Imagen.
21. Fisher B., Bauman G., Macdonald D., Low – Grade Gliomas in children: Tumor Volume response to radiation; *AANS Scientific Journals*; 4(4); art. 5, 1998.

22. Broniscer A., Leite C., Cristofani L., Radiation Therapy and High – dose de tamoxifen in the treatment of patients with diffuse brainstem gliomas: results of Brazilian cooperative study; *J. Clin. Oncol*, 2000; 18(6): 1246-1253.
23. Fisher B., Scott C., Curran W, Phase I study of topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of radiation therapy oncology group trial 9507; *J. Clin Oncol*, 2001; 19 (4):1111-1117.
24. Jennings M., Sposto R., Shen V., Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: Phase II study CCG-9941 of the Children’s Cancer Group; *J. Clin Oncol*,2002;20(16):3431-3437.
25. Grossman S., O’Neil A., Hellman R.; Phase III study comparing three cycles of infusional carmustine and cisplatin followed by radiation therapy with radiation therapy and concurrent carmustine in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma multiforme: eastern cooperative oncology group trial 2394; *J. Clin. Oncol*,2003; 21(8) 1485-1491.
26. Quinn J., Pluda J., Friedman H., Phase II trial of Carmustine plus O6-Benzylguanine for patients with nitrosaura-resistant recurrent or progressive malignant glioma; *J. Clin Oncol*, 2002; 20 (9):2277-2283.
27. Frederic A. Anderson, Jr., Ph D., The Glioma Outcomes Project: a resource for measuring and improving glioma outcomes.
28. Burger PC, Vogek FS, Green SB, et al: Glioblastoma multiforme and Anaplastic astrocytoma, pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 56:1106-1111, 1985.
29. Mittenburg D, Louw DF, Sutherland GR: Epidemiology of childhood brain tumors. *Can J Neurol Sci* 23:118-122, 1996.
30. Gjeris F, Agerlin N, Borgesen SE, et al: Epidemiology and prognosis in children treated for intracranial tumours in Denmark 1960-1984. *Childs Nerv Syst* 14:302-311, 1998.
31. National Cancer Institute: 1987 Annual Cancer Statistics Review Including Cancer Trends: 1950-1985. Bethesda, MD: National Cancer

- Institute, 1988. NIH Publication No 88-2789.
32. Cushing H: Experience with cerebellar astrocytomas: A critical review of cases. *Surg Gynecol Obstet* 52:129-204, 19311350 SØNDERKÆR
 33. Gol AMW: The cerebellar astrocytomas: A report of 98 verified cases. *J Neurosurg* 16:287-296, 1959
 34. Gjerris F, Klinken L: Long-term prognosis in children with benign cerebellar astrocytoma. *J Neurosurg* 49:179-184, 1978
 35. Kehler U, Arnold H, Muller H: Long-term follow-up of infratentorial pilocytic astrocytomas. *Neurosurg Rev* 13:315-320, 1990
 36. Gilles FH, Sobel EL, Leviton A, et al: Temporal trends among childhood brain tumor biopsies. The Childhood Brain Tumor Consortium. *J Neurooncol* 13:137-149, 1992

 37. Lapras C, Patet JD, Lapras CJ, et al: Cerebellar astrocytomas in childhood. *Childs Nerv Syst* 2:55-59, 1986
 38. Pencalet P, Maixner W, Sainte-Rose C, et al: Benign cerebellar astrocytomas in children. *J Neurosurg* 90:265-273, 1999.

 39. Suc E, Kalifa C, Brauner R, et al: Brain tumours under the age of three: The price of survival—A retrospective study of 20 long-term survivors. *Acta Neurochir (Wien)* 106:93-98, 1990

 40. Hoppe-Hirsch E, Renier D, Lellouch-Tubiana A, et al: Medulloblastoma in childhood: Progressive intellectual deterioration. *Childs Nerv Syst* 6:60-65, 1990.

 41. Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, et al: A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-year results. *J Neurosurg* 70:707-713, 1989

 42. Bloom HJ, Wallace EN, Henk JM: The treatment and prognosis of

- medulloblastoma in children: A study of 82 verified cases. *Am J Roentgenol* 105:43-62, 1969
43. Siegel S, Castellan NJ: *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. Singapore, McGraw-Hill, 1988
 44. Gjerris F: Clinical aspects and long-term prognosis of intracranial tumours in infancy and childhood. *Dev Med Child Neurol* 18:145-159, 1976
 45. Palma L, Russo A, Mercuri S: Cystic cerebral astrocytomas in infancy and childhood: Long-term results. *Childs Brain* 10:79-91, 1983
 46. Mercuri S, Russo A, Palma L: Hemispheric supratentorial astrocytomas in children: Long-term results in 29 cases. *J Neurosurg* 55:170-173, 1981.
 47. Garcia DM, Latifi HR, Simpson JR, et al: Astrocytomas of the cerebellum in children. *J Neurosurgery* 71:661-664, 1989.
 48. Cochrane DD, Gustavsson B, Poskitt KP, et al: The surgical and natural morbidity of aggressive resection for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg* 20:19-29, 1994.
 49. Li FP, Winston KR, Gimbere K: Follow-up of children with brain tumors. *Cancer* 54:135-138, 1984
 50. Hayostek CJ, Shaw EG, Scheithauer B, et al: Astrocytomas of the cerebellum: A comparative clinicopathologic study of pilocytic and diffuse astrocytomas. *Cancer* 72:856-869, 1993.
 51. Slavic I, Salchegger C, Hauer C, et al: Follow-up and quality of survival of 67 consecutive children with CNS tumors. *Childs Nerv Syst* 10:433-443, 1994.

52. Zarbock G, Matthes-Martin S, Schulte FJ: Quality of life and symptoms of residual damage in cerebellar tumors in children and adolescents. *Klin Padiatr* 201:337-345, 1989.
53. Iannelli A, Guzzetta F, Battaglia D, et al: Surgical treatment of temporal tumors associated with epilepsy in children. *Pediatr Neurosurg* 32:248-254, 2000.
54. Voth D, Schwarz M, Geissler M: Surgical treatment of posterior fossa tumors in infancy and childhood: Techniques and results. *Neurosurg Rev* 16:135-143, 1993.
56. Engel J, van Ness PC, Rasmussen TB, et al: Outcome with respect to epileptic seizures, in Engel J (ed): *Surgical Treatment of Epilepsies*. New York, NY, Raven Press, 1993, pp 609-621.
57. Khajavi K, Comair YG, Wyllie E, et al: Surgical management of pediatric tumor-associated epilepsy. *J Child Neurol* 14:15-25, 1999
58. Packer RJ, Sutton LN, Patel KM, et al: Seizure control following tumor surgery for childhood cortical low-grade gliomas. *J Neurosurg* 80:998-1003, 1994.
59. Hirsch JF, Sainte RC, Pierre-Kahn A, et al: Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *J Neurosurg* 70:568-572, 1989.
60. Berger MS, Ghatan S, Haglund MM, Dobbins J, Ojemann GA: Lowgrade gliomas associated with intractable epilepsy: Seizure outcome utilizing electrocorticography during tumor resection. *J Neurosurg* 79:62-69, 1993.

61. Rosenblum ML, Gerosa M, Dougherty DV, et al: Age-related chemosensitivity of stem cells from human malignant brain tumors. *Lancet* 1:885-887, 1982.
62. Jean Sebastian Guillano et al, Brainstem Gliomas in adults: prognostic factors and classification; *Brain* (2001), 124, 2528-2539.
63. Ganig MP, Santosh V, anandh B, Chandramouli BA, Sastry Kolluri VR: Expression of p53, EGFR, pRb y bcl2 protein in pediatric glioblastoma multiforme: a study of 54 patients . *Pediatric Neurosurg* 2005 Nov-Dec; 41 (6) 292-299.
64. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *JAm Stat Assoc* 53:475-481, 1958.
65. Clark LA, Pregibon D: Tree-based models, in Chambers JM, Hastie JJ (eds): *Statistical Models in S*. Belmont, CA, Wadsworth, 1992, pp 377-419
66. Therneau T, Grambsch P, Fleming T: Martingale based residuals for survival models. *Biometrika* 77:147-160, 1990.
67. Salzman M: Resection and reoperation in neuro-oncology: Rationale and approach. *Neurol Clin* 3:831-842, 1985.
68. Levin VA, Prados MD: Treatment of recurrent gliomas and metastatic brain tumors with a polydrug protocol designed to combat nitrosourea resistance. *J Clin Oncol* 10:766-771, 1992
69. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, et al: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant

- gliomas in adults. *Cancer* 71:2585-2597, 1993.
70. MacDonald DR, Cascino TL, Schold SC, et al: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277-1280, 1990.
71. Yung WKA, Steck PA, Kelleher PJ, et al: Growth inhibitory effect of recombinant alpha and beta interferon on human glioma cells. *J Neurooncol* 5:323-330, 1987.
72. Taki T, Ohnishi T, Arita N, et al: Anti-proliferative effects of TNP-470 on human malignant glioma in vivo: Potent inhibition of tumor angiogenesis. *J Neurooncol* 19:251-258, 1994
73. Bajan B, Ross G, Lim CC, et al: Survival in patients with recurrent glioma as a measure of treatment efficacy: Prognostic factors following nitrosourea chemotherapy. *Eur J Cancer* 12:1809-1815, 1994.
74. Shuleller E, Seidl R, Wandl C, Dieckman K, Slava I. Prolonged Second Response to Cisplatin, Etoposido, and Ifosfamide in a child with a recurrent brain stem glioblastoma. *Pediatric Hematol Oncol.* 2001 Jun;18(4): 253-8.
75. Farmer JP, Montes JL, Freeman CR, Meagher-Villemure K, Band MC, O'Gorman AM, Brain stem Glioma a 10 year institutional review. *Pediatric Neurosurg* 2001 Apr; 34(4) 206-14.
76. Shild SE, Staffor SL, Brown PD, Wood CP, Scheihaver BW, Schomber PJ, Wong WW, Lyons MK, Shaw EG. The Results of Radiotherapy for Brainstem tumor. *J Neuro Oncol* 1998 Nov; 40 (2) 171-7

77. Shuper A, Komreic L , Loven D, Michowitz S, Schwartz M, Cohen IJ. Diffuse Brainstem gliomas. Are we Improving outcome? Child's nerv system. 1998 Oct; 14 (10): 171-7.
78. Liu YM, CIAV CY, Wong TI, Wang LW, Wu LJ, Chi KH, Chen KY, Yen SH, Prognostic and Therapeutic option of radiotherapy in pediatric Brainstem gliomas Jpn J clin Oncol 1998 Aug; 28(8) 474-9.
79. Packer RJ, Bonett JM, Zinnerman RA, Albright AL, Kaplan AM, Rorke LB, Selch MT, Cherlow JM, Finlay JL , Wara WM, Outcome of children with brainstem gliomas alter treatment 7800 cGy of Hyperfractioned radiotherapy a childrens cancer group phase I/II. Trial cancer, 1994 sep 15; 74(6): 1827-34.
80. Radiotherapy for High- grade gliomas. Does altered fraction improve the outcome? Strahlenther Onkol. 2004 Jul; 180(7): 401-7.
81. Hibi, Shitana N, Genka S, Fuchinove, T, Hayakawa I, T Suchida T, Normura K, Kondo T, Takakura K. Radiotherapy for pediatric brain stem glioma radiation dose, response, and survival, Neurosurgery 1992 oct; 31 (4): 643 – 50; discussion 650-1.

TABLA DE CONTENIDO:

- **RESUMEN3**
- **ANTECEDENTES.....4**
- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....29**
- **MATERIALES Y METODOS.....30**
- **RESULTADOS.....36**
- **DISCUSION.....48**
- **CONCLUSIONES.....51**
- **ANEXOS53**
- **BIBLIOGRAFIA.....55**

CRONOGRAMA:

- ❖ 5 DE SEPTIEMBRE AL 5 DE OCTUBRE: RECOLECCION DE DATOS.
- ❖ 6 DE OCTUBRE AL 6 DE NOVIEMBRE 2005: ANALISIS DE DATOS.
- ❖ 6 DE NOVIEMBRE AL 6 DE DICIEMBRE 2005 : REVISION DE ESTUDIO
CON SUS
CORRECCIONES.
- ❖ 6 DE ENERO 2006: FINALIZACION DE TRABAJO.