



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA

TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL.
FACTORES PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA.
REVISIÓN DE 12 AÑOS.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA
PRESENTA:
DRA. ANA ISABEL VELÁZQUEZ IBARRA

TUTOR:
DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Pediatría

TESIS DE POSTGRADO

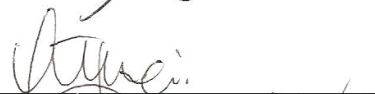
TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL. FACTORES
PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA. REVISIÓN DE 12 AÑOS

Revisó:

Dr. Héctor Jaime González Cabello (Presidente)



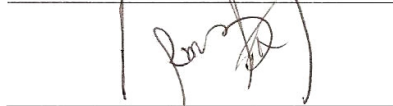
Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola (Secretaria)



Dr. Fernando Cerecedo Díaz (Sinodal)



Dra. Griselda Ramírez Reyes (Sinodal)



Dra. Juana Serret Montoya (Sinodal)



México, DF. 1º de diciembre del 2009.

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE PEDIATRÍA

TESIS

TÍTULO:

**TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL. FACTORES
PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA. REVISIÓN DE 12 AÑOS**

Dra. Ana Isabel Velázquez Ibarra
Residente de 4º. Año de Pediatría Médica

Tutor: Dr. Enrique López Aguilar

Médico Pediatra Oncólogo adscrito al servicio de Oncología Pediátrica del HP CMN

SXXI

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo Francisco Marín, por ser mi recompensa día a día y por estar a mi lado a pesar de todas las adversidades. Te amo.

A mis hijas Mariana y a la que está por llegar, por ser mi alegría y mi mejor motivación para superarme.

A mis padres y a mis hermanos, por darme todo lo que he necesitado a lo largo de mi formación como médico y persona y por soportarme en mis peores momentos.

A mis maestros, por dedicarme unos minutos de su tiempo para que fuera un mejor pediatra todos los días.

A mis amigos Araceli Pérez, Elizabeth De la Rosa, Yael Rocha, Gregory Torres y Ángel Herrera, ya que sin ustedes éste viaje hubiera sido sumamente aburrido. Muchas gracias por su compañía y amistad.

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Justificación	9
Planteamiento del problema	10
Objetivos	11
Hipótesis	11
Material y Métodos	12
Resultados	16
Discusión	26
Anexos	29
Bibliografía	31

“TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL. FACTORES PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA. REVISIÓN DE 12 AÑOS.”

Los tumores del Sistema Nervioso Central constituyen el tipo de tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica. En México es la segunda causa de cáncer y se calcula que su incidencia es de 17 x millón por año, lo cual quiere decir que cada año se presentan alrededor de 560 casos nuevos; de ellos la frecuencia de los tumores de la región pineal es de alrededor del 6%.

Tres principales grupos de tumores –astrocitomas, tumores del parénquima pineal y tumores de células germinales– constituyen la mayoría de los tumores en ésta localización. La histología del tumor tiene significancia pronóstica. El tratamiento ideal de los tumores de células germinales intracraneales consiste en la remoción quirúrgica, con quimioterapia postoperatoria y radioterapia local. Por otro lado, se ha observado una incidencia elevada de trastornos neuroendócrinos posterior a intervenciones quirúrgicas amplias los cuales ensombrecen el pronóstico inicial y afectan la supervivencia ya que por si solos pueden ser la causa de muerte del paciente.

En el Hospital de Pediatría de CMN SXXI el tratamiento para los tumores de la región pineal ha sido principalmente quirúrgico sin tomar en cuenta el patrón histológico de los mismos, lo que conlleva mayores riesgos que beneficios ya que con resecciones amplias se ha observado una mayor morbilidad como trastornos hidroelectrolíticos; para demostrar esto y determinar la supervivencia se realizará un estudio retrospectivo de 10 años acerca del pronóstico acorde al patrón histopatológico de los tumores de la región pineal y para registrar la incidencia de trastornos hidroelectrolíticos asociados posterior a manejo quirúrgico.

Objetivos:

1. Describir las características clínicas, el curso clínico y el pronóstico de los pacientes pediátricos con tumores de la región pineal.
2. Identificar los factores asociados a la supervivencia de los pacientes pediátricos portadores de tumores de la región pineal.
3. Calcular la supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes pediátricos con tumores de la región pineal

Material y Métodos: Se revisarán expedientes y reportes de patología de pacientes con el diagnóstico de tumoración de región pineal registrados en el servicio de Oncología del HP CMN SXXI en el periodo de 1995-2005 que no hayan recibido tratamiento previo por esta patología en otra unidad médica. Se registrarán los datos correspondientes en una hoja de recolección de datos (Anexo 1) para el cálculo de supervivencia así como morbilidad postquirúrgica y causas de defunción de dichos pacientes si la hubo. Para el estudio descriptivo se calcularon medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las variables cualitativas, frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas, mediana y como medida de dispersión el intervalo intercuartílico 25-75. Para el estudio inferencial se realizaron curvas de supervivencia actuarial y para comparar las curvas de supervivencia de acuerdo con algunas características de los pacientes se usó el Log Rank test.

Resultados: En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 1º de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2007 se registraron un total de 48 casos de tumores de la región pineal. De los 48 casos registrados, se localizaron un total de 37 expedientes físicos y de ellos se excluyeron dos; uno porque el paciente había recibido tratamiento en otra unidad y otro por no contar con el expediente completo. Por tipo histológico se contabilizaron 14 germinales mixtos (40%), 11 germinomas (31.4%), 8 pinealoblastomas (22.9%) y 2 astrocitomas (5.7%). La tasa de supervivencia global para los tumores de la región pineal fue de 56%, por tipo histológico fue para el astrocitoma 50%, para los TNEP de 24%, para los germinomas del 90% y para los germinales mixtos de 52%. Hubo un total de 14 defunciones, cinco de las cuales se presentaron con síndrome neuroendócrino (DI) y en asociación con craneotomía se contabilizaron once defunciones vs tres asociadas a biopsia.

Conclusiones: El diagnóstico diferencial de los tumores pineales incluye diferentes entidades con diferentes características clínicas y pronóstico. El grupo de tumores germinales puros poseen el mejor pronóstico dada su radiosensibilidad sin requerir procedimientos quirúrgicos invasivos en comparación a los TNEP y a los germinales mixtos lo cual es similar a lo reportado en la literatura mundial.

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES PINEALES

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) constituyen el tipo de tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica. En México es la segunda causa de cáncer y se calcula que su incidencia es de 17 x millón por año, lo cual quiere decir que cada año se presentan alrededor de 560 casos nuevos (1).

Los tumores de la región pineal constituyen el 0.4 al 1% de todos los tumores intracraneales en los países bajos y el 2.2 a 8% en el noreste de Asia. En México, se calcula que su frecuencia es de aproximadamente de 6% (2). La mayoría de los tumores en esta localización están constituidos por alguno de los siguientes: astrocitomas, tumores del parénquima pineal y tumores de células germinales. En series clínicas, los astrocitomas constituyen el 15%, los tumores del parénquima pineal el 17%, mientras que los tumores germinales ocupan del 40% al 65% (3).

En la población pediátrica los tumores del parénquima pineal son más frecuentes en la primera década de la vida y tienen una relación hombre: mujer cerca de 1:1. Los tumores de células germinales son más comunes en la 2ª década de la vida y tienen un pico de incidencia entre los 10 y 14 años y una relación hombre: mujer desde 2:1 hasta de 9:1. Los astrocitomas aparecen en dos grupos etarios diferentes: de los dos a los seis años y de los 12 a los 18 años y tienen una relación hombre: mujer de 2:1 (2).

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES PINEALES

Hay una gran diversidad de lesiones tumorales de origen en la región pineal, así como una disparidad en cuanto a su clasificación anatómo-patológica. Una clasificación propuesta por la American Association of Neurological Surgeons (AANS/CNS) incluye los siguientes:

a) Tumores de células germinales: Germinoma

b) Tumores de células germinales no germinomatosos: Carcinoma de células embrionarias, coriocarcinoma, tumor de senos endodérmicos

c) Teratoma: Diferenciado, no diferenciado

d) De células del parénquima pineal: Pineocitoma (el más benigno), de diferenciación intermedia o mixtos: pineocitoma / pinealoblastomas (estos últimos pertenecen a la familia de los tumores neuroectodérmicos primitivos)

e) Otros: Gliomas, meningiomas, quistes aracnoideos, metástasis

Además de la clasificación previa, en años recientes se han agregado los tumores papilares de la región pineal. Este tipo de tumores presentan características morfológicas similares a los anteriores lo que hace difícil hacer un diagnóstico preciso de esta variedad histológica (3). El comportamiento biológico de los tumores papilares aún no está del todo claro, pero son muy similares a los tumores ependimarios o de los plexos coroideos, y existe la probabilidad de recurrencia. Si se emite un diagnóstico erróneo, por ejemplo de pinealocitoma, el tratamiento de primera intención y el seguimiento son muy diferentes; los tumores papilares parecen tener un alto potencial de recurrencia local en los siguientes cinco años después de la cirugía inicial, lo cual sugiere la necesidad de la radioterapia al lecho tumoral después del procedimiento quirúrgico (4 y 5).

DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES CON TUMORES PINEALES

Debido a la región en que se encuentran, el crecimiento de los tumores pineales puede dar lugar a los siguientes síntomas: síndrome de hipertensión intracraneal, trastornos oculomotores, trastornos endocrinos, trastornos cerebelosos, afectación medular y síndrome piramidal hasta en el 5-25% de los casos. La disminución de la audición es rara y al parecer se debe al aumento de la presión intracraneal o compresión indirecta de los núcleos auditivos mesencefálicos (2). En general, hasta el momento no se ha descrito la frecuencia de estas alteraciones en la edad pediátrica, ya que solo hay estudios realizados en población adulta (6).

DIAGNÓSTICO

A.- Neuroimagen: El diagnóstico en cuanto al proceso expansivo de la región pineal se alcanza tras realizar una tomografía axial computarizada (TAC) en fase simple y contrastada. Sin embargo, es preferible una imagen de resonancia magnética de cráneo y neuroeje. Aunque el tipo de tumor no puede ser determinado solo por las características radiográficas, algunos patrones se han asociado con tumores específicos. A continuación se describen algunos de estos:

- Los pineocitomas y los pinealoblastomas son típicamente hipointensos a isointensos en las imágenes de T1, con incremento en la señal en T2 y muestran reforzamientos homogéneos después de la administración de gadolinio. Los pinealoblastomas pueden distinguirse por su forma irregular y su gran tamaño (algunos hasta más de 4 cm)

- Los astrocitomas también son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2; sin embargo, tienen un patrón variable de reforzamiento con el medio de contraste.

- Los tumores de células germinales son isointensos en T1 y discretamente hiperintensos en T2, con un fuerte reforzamiento homogéneo. Pueden presentar calcificaciones, las cuales rodean a la glándula pineal conforme el germinoma crece. En contraste, los pineocitomas comúnmente tienen calcificaciones intratumorales. Los quistes intratumorales también pueden presentarse.

- Los teratomas son tumores benignos bien circunscritos caracterizados por su heterogeneidad, multilocularidad y su reforzamiento irregular. En algunos casos un teratoma bien circunscrito tiene áreas de atenuación que se correlaciona con la presencia de tejido graso lo cual lo distingue de otros tumores pineales. Los tumores germinales no germinomatosos también pueden tener una apariencia heterogénea debido a la mezcla de células benignas y malignas. Áreas de hemorragia intratumoral puede distinguir subtipos específicos como los coriocarcinomas (7, 8).

B.- Biopsia: Debido a la localización y a la vascularización intrínseca tumoral, la biopsia de los tumores alojados en la glándula pineal puede ser de mayor riesgo que las de tumores en otras regiones cerebrales. Por esta razón, se prefiere la toma de biopsia por estereotaxia, la cual permite la obtención de material suficiente para el estudio histopatológico con el menor riesgo de morbilidad (9). El estudio histopatológico y la inmunohistoquímica son de gran importancia para el tratamiento ulterior.

C.- Marcadores tumorales: Los tumores de células germinales producen un aumento de marcadores tumorales en LCR. Entre estos marcadores destaca la alfa-fetoproteína (AFP), la gonadotropina coriónica (β hCG) y el antígeno carcinoembrionario (ACE). La AFP está elevada en los tumores de senos endodérmicos, en el carcinoma embrionario y ocasionalmente en teratomas. La β hCG se eleva en los coriocarcinomas y en un 10% de los germinomas. Los marcadores han de ser utilizados con precaución, en el sentido de que no puede basarse el diagnóstico diferencial en su presencia o ausencia, puesto que muchos tumores pueden no producirlos o, por el contrario, tener un componente celular mixto (astrocitomas, coriocarcinoma asociados a tumores de senos endodérmicos) (2).

HISTOPATOLÓGICA Y PATRONES DE DISEMINACIÓN

1. Tumores del parénquima pineal

El pinealoblastoma es un tumor primitivo indiferenciado que abarca cerca del 50% de los tumores del parénquima pineal. Excepto por su localización este tumor es indistinguible del meduloblastoma. Es un tumor altamente celular en el cual las mitosis y las áreas de necrosis focal son frecuentes. La presencia ocasional de rosetas de Flexner-Wintersteiner indica diferenciación hacia un retinoblastoma. Aunque los pinealoblastomas son morfológicamente similares al meduloblastoma y comparte su predilección para la diseminación leptomeníngea, su pronóstico y sus características genéticas son diferentes. La tasa de cura para el meduloblastoma es cerca del 80% y la del pinealoblastoma es de alrededor del 50 al 66%, en particular en los niños con enfermedad metastásica (10).

Aunque la apariencia histológica del pineocitoma puede traslaparse con el pinealoblastoma, las células son generalmente más grandes y tienen una relación reconocible con los vasos sanguíneos y las rosetas verdaderas se ven raramente. La evidencia ocasional de diferenciación celular astrocítica, neuronal o ganglionar se ha presentado en estos tumores. Los pineocitomas están asociados con el pronóstico más favorable de todos los tumores de la región pineal; sin embargo, algunos subtipos tienen predilección por la recurrencia y presentar un comportamiento agresivo. En diversas series realizadas en pacientes adultos se ha observado una alta tasa de recurrencia para aquellos que presentan un índice elevado de MB1 (marcador tumoral, antígeno relacionado con el crecimiento tumoral) con atipia celular y actividad mitótica observándose que en una misma tumoración pueden existir múltiples focos con diversos grados histológicos (11).

2. Tumores de células germinales

Los tumores de las células germinales incluyen un espectro de neoplasias embrionarias y teratomas, los cuales se cree que derivan de las células germinales totipotenciales que migran de manera aberrante del canal neural durante la embriogénesis. El germinoma tiene una apariencia típica de “dos células”, indistinguibles de las observadas en los germinomas gonadales, estos están compuestos por grandes células de apariencia primitiva mezcladas con pequeñas células linfoides. Los teratomas y los tumores de células germinales mixtos incluyen una variedad de elementos maduros e inmaduros, constituyendo cerca del 30% de los neoplasias pineales no germinomatosas. El carcinoma embrionario maligno, los coriocarcinomas y los tumores del seno endodérmico constituyen el 10% restante. La apariencia histológica de estos tumores es idéntica a los tumores que se localizan fuera del SNC. Los teratomas generalmente permanecen locales, bien encapsulados y no invasivos. Sin embargo, pueden presentarse áreas con elementos de células germinales primitivos que se asocian con un curso clínico más agresivo con diseminación a neuroeje (2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las masas pineales son poco frecuentes en niños. Además de los tumores pineales descritos, el diagnóstico diferencial incluye gliomas, meningiomas, quistes aracnoideos y malformaciones vasculares (12). El diagnóstico se establece por imagen, ya sea por resonancia magnética con medio de contraste con gadolinio y/o angiografía, o por estudio histopatológico.

TRATAMIENTO

En el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI (HP CMN SXXI) se siguen las siguientes pautas:

1.- Abordaje quirúrgico. Con la finalidad de llevar a cabo una resección completa y un diagnóstico anatomopatológico definitivo, aunque implica una mayor morbi-mortalidad inmediata. De acuerdo con el resultado quirúrgico y anatomopatológico se plantea el tratamiento ulterior complementario. Por lo variable que es la historia natural y la respuesta a tratamiento de los tumores de la región pineal, la biopsia se

recomienda en la medida de lo posible. Las técnicas neuroquirúrgicas actuales incluyen la biopsia en la mayoría de los pacientes, pero puede ocurrir un deterioro transitorio o permanente de la visión. La tasa de mortalidad postquirúrgica es generalmente menor al 2%. Con excepción de los teratomas bien encapsulados, la enfermedad regional impide la resección tumoral completa, pero al parecer el pronóstico no depende de la resección. Debido a que la mayoría de los tumores pineales son sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia, un procedimiento quirúrgico agresivo puede llevar a una morbilidad significativa, por lo que la realización de biopsia o la resección tumoral parcial para liberar la hidrocefalia son los abordajes más prudentes (2).

2.- Radioterapia, sin biopsia previa, sólo se indica en casos de germinomas. Cuando se ha dado la mitad de la dosis, se realiza nueva TAC o RM. Si el tumor ha disminuido de tamaño se completa el tratamiento radioterápico y se plantea la quimioterapia.

3.- Quimioterapia: Actualmente, para pacientes pediátricos con tumores germinales se administran de primera línea esquemas con carboplatino/VP16; altas dosis de ciclofosfamida sola o carboplatino contra cisplatino junto con bleomicina o VP16 son capaces de producir una tasa de respuesta completa o parcial tan alta como del 70% en pacientes recién diagnosticados. Con el metotrexate se ha reportado una respuesta significativa en los coriocarcinomas. La quimioterapia para los tumores del parénquima pineal ha sido sólo anecdótica y generalmente de poca utilidad (10).

CONSIDERACIONES PRONÓSTICAS

La histología del tumor tiene significancia pronóstica. Los germinomas y los astrocitomas (generalmente de bajo grado) tienen la mejor tasa de supervivencia así como mejor respuesta a tratamiento, seguidos por los teratomas y los tumores del parénquima pineal. Las neoplasias de células germinales que no son germinomas tienen un característico curso clínico acelerado con registro de muerte en los primeros años del diagnóstico. El involucro leptomeníngeo, hipotalámico o local amplio también implica un pronóstico pobre (9,11).

Se han realizado diversos estudios en relación al pronóstico dependiendo de las características histopatológicas los cuales han correlacionado la presencia de ciertos marcadores inmunohistoquímicos como las proteínas de neurofilamentos (PNF), la sinaptofisina (SY), la cromogranina A, la proteína fibrilar

ácida glial (PFAG), la alfa-B-cristalina, la proteína S retinal y el antígeno relacionado con la proliferación celular (MIB-1). En los estudios por Tomohiko (13) y Tsumanuma (15) se observó una correlación entre el índice de MIB-1 con la malignidad histológica; así como el grado de diferenciación neuronal y potencial de metástasis en relación a la determinación de PNF y SY (11, 13, 14). Mena y Rushing encontraron una correlación similar respecto a la malignidad histológica en relación a otro marcador inmunohistoquímico, la sinaptofisina (7). Sin embargo, no se ha podido correlacionar estos hallazgos con la evolución clínica o el grado de diferenciación celular en la población pediátrica ya que lo reportado hasta el momento sólo involucra a población adulta (16).

La supervivencia a 5 años es de 86% para aquellos pacientes portadores de teratomas maduros; 86% en pineocitomas; 80% en germinomas, 67% en teratomas inmaduros, 49% en tumores del parénquima pineal excluyendo los pineocitomas, 38% en tumores de células germinales mixtos y 17% en los tumores con histologías diferentes de células germinales. La radioterapia mayor de 44 Gy a los germinomas y mayor a 50 Gy para los tumores del parénquima pineal y a los tumores de células germinales no germinomatosos, sin incluir a los teratomas, se asoció con una supervivencia mayor. Asimismo, la administración de quimioterapia se asoció a una mayor supervivencia en pacientes con tumores de células germinales no germinomatosos (17).

MORBILIDAD

Se ha observado una incidencia elevada de trastornos neuroendócrinos posterior a intervenciones quirúrgicas amplias los cuales ensombrecen el pronóstico inicial y afectan la supervivencia. Entre ellos se encuentran la diabetes insípida, en sus variedades central y nefrogénica, y la secreción inapropiada de ADH, que por sí solos pueden ser la causa de muerte del paciente. La incidencia de estas complicaciones en la edad pediátrica no está referida en la bibliografía consultada (6).

JUSTIFICACIÓN

Los tumores de la región pineal son un grupo de tumores de diversas histologías con diferente comportamiento biológico y diferente sobrevida; se requiere el estudio de pacientes pediátricos para poder estimar cuáles son los de mayor riesgo, para así diseñar el tratamiento más adecuado. Asimismo, entre las complicaciones postquirúrgicas pueden presentarse trastornos neuroendocrinos, los cuales pueden provocar la muerte del paciente, independientemente del patrón histológico.

En el Hospital de Pediatría de CMN SXXI el tratamiento para los tumores de la región pineal ha sido principalmente quirúrgico sin tomar en cuenta el patrón histológico de los mismos, lo que puede conducir a mayores riesgos que beneficios, ya que con resecciones amplias se ha observado una mayor morbilidad como trastornos hidroelectrolíticos (síndromes cerebrales perdedores de sal, diabetes insípida); para demostrar esto y para determinar la sobrevida se realizará un estudio retrospectivo de 10 años acerca del pronóstico acorde al patrón histopatológico de los tumores de la región pineal y para registrar la incidencia de trastornos hidroelectrolíticos asociados posterior a manejo quirúrgico.

Por otro lado, al parecer existe una alta incidencia de recaída local en pacientes con estos tumores en nuestro hospital, por lo que es necesario investigar cuáles son los factores que lo predisponen.

Con los resultados obtenidos de este estudio se podrán modificar y afinar conductas terapéuticas para mejorar la sobrevida global de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores de la región pineal son neoplasias poco frecuentes del SNC en la edad pediátrica; su comportamiento biológico es muy variable y está íntimamente relacionado con la histopatología. Su tratamiento y manejo posterior pueden ocasionar varios riesgos, entre los que se incluyen desequilibrios hidroelectrolíticos, infecciones. Sin embargo existe muy poca información acerca del pronóstico en pacientes pediátricos para poder diseñar un tratamiento óptimo inicialmente quirúrgico y posteriormente de quimioterapia y de radioterapia. Por lo anterior, las preguntas de investigación son:

1. ¿Cuáles son las características clínicas, curso clínico y el pronóstico de los pacientes pediátricos con tumores en la región pineal?
2. ¿Cuáles son los factores que se asocian con la supervivencia en los pacientes pediátricos con tumores de la región pineal?

OBJETIVOS GENERALES

1. Describir las características clínicas, el curso clínico y el pronóstico de los pacientes pediátricos con tumores de la región pineal.
2. Identificar los factores asociados a la supervivencia de los pacientes pediátricos con tumores de la región pineal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Calcular la sobrevida a 5 y 10 años de los pacientes pediátricos con tumores de la región pineal.

HIPÓTESIS

1. Existe una asociación entre el patrón histológico de los tumores de la región pineal y la sobrevida. Los de mejor sobrevida serán aquellos con histología de astrocitoma de bajo grado y germinoma, y los de peor pronóstico los de componente germinal mixto y los pinealoblastomas (TNEP).
2. La sobrevida global para los pacientes pediátricos con tumores de la región pineal es de alrededor del 50% a 5 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Lugar del estudio

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría CMN SXXI

- Diseño de estudio

Cohorte retrospectiva

- Universo

Pacientes menores de 17 años con diagnóstico de tumoración en región pineal con tipificación histopatológica en la UMAE Hospital de Pediatría de CMN SXXI

- Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 17 años
- Cualquier sexo
- Pacientes con tumoración en región pineal con tipificación histopatológica confirmada en el HP de CMN SXXI sin importar el sitio donde se realiza toma de biopsia y con tratamiento en el HP CMN SXXI en el periodo de 1995-2007

- Criterios de exclusión

- Pacientes con tratamiento previo en otra unidad médica, ya sea quirúrgico, radioterapia o quimioterapia
- Pacientes con expediente clínico incompleto

- Número de protocolo otorgado por el Comité de Investigación

- R-2008-3603-11

TIPOS DE VARIABLES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
Sexo	Condición de ser hombre o mujer	Condición de ser hombre o mujer	Nominal dicotómica	Masculino o femenino
Edad	Años de vida hasta la presentación clínica de la enfermedad	Años de vida hasta la presentación clínica de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Meses
Causa de muerte	Patología que condiciona la defunción de los individuos de la población estudiada	Patología que condiciona la defunción de los individuos de la población estudiada	Nominal politómica	Progresión tumoral, infecciones, diabetes insípida
Signos y síntomas	Condiciones anatómicas o fisiológicas anormales y manifestaciones objetivas o subjetivas de la enfermedad, no clasificadas como enfermedad o síndrome	Manifestaciones clínicas de presentación al inicio del padecimiento actual	Nominal politómica	Hipertensión intracraneal, diabetes insípida, Síndrome de Parinaud, déficit neurológico focal

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Sobrevida	Número de personas vivas con el diagnóstico de cáncer en un lapso determinado de tiempo; generalmente 5 años	Número de personas vivas en un lapso de 10 años	Cuantitativa discreta	Meses y años
Tiempo de sobrevida	Estado del paciente al momento de la realización del estudio.	Pacientes vivos al momento del estudio con o sin enfermedad	Nominal politómica	Vivo o muerto
Síndrome neuroendócrino	Alteración metabólica secundaria a falla en la regulación del sistema hipotálamo-hipófisis	Diagnóstico referido en nota de Endocrinología en el expediente clínico	Nominal politómica	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, diabetes insípida, síndrome cerebral perdedor de sal

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORIA
Histología	Ciencia que estudia las células, su estructura y los elementos con los que se relaciona	Reporte histopatológico oficial	Nominal politómica	Astrocitoma de bajo grado, germinoma puro, tumores germinales mixtos, pinealoblastomas (TNEP)
Marcadores tumorales	Sustancias, habitualmente glucoproteínas producidas por las células neoplásicas y liberadas en la circulación sanguínea, cuyos niveles séricos se modifican de acuerdo a la evolución y curso clínico del cáncer	Positividad sérica, principalmente para germinomas	Nominal politómica	Alfafetoproteína, Fracción beta de gonadotropina coriónica.
Tipo de tratamiento	El tratamiento es el conjunto de medios de cualquier clase, (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas, cuando se ha llegado a un diagnóstico.	Manejo terapéutico inicial: -Quirúrgico: Resección parcial o total -Quimioterapia: QT administrada, ciclos -Radioterapia: Dosis, radiación local, a neuroeje, fraccionada	Nominal politómica	Cirugía, Quimioterapia, Radioterapia

- Descripción general del estudio

Se revisarán expedientes y reportes de patología de pacientes con el diagnóstico de tumoración de región pineal registrados en el servicio de Oncología del HP CMN SXXI en el periodo de 1995-2005 que no hayan recibido tratamiento previo por esta patología en otra unidad médica. Se registrarán los datos correspondientes en una hoja de recolección de datos (Anexo 1) para el cálculo de sobrevida así como morbilidad postquirúrgica y causas de defunción de dichos pacientes si la hubo.

- Análisis estadístico

Para el estudio descriptivo se calcularán medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las variables cualitativas, frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas, mediana y como medida de dispersión el intervalo intercuartílico 25-75.

Para el estudio inferencial se realizarán curvas de sobrevida actuarial; para comparar las curvas de sobrevida de acuerdo con algunas características de los pacientes se usará el Log Rank test.

- Recursos humanos

Médico residente tesista y Médico tutor

- Recursos físicos

Hojas de recolección de datos, lápices, computadora y programas estadísticos

- Cronograma de actividades

Anexo 2

ASPECTOS ÉTICOS

Acorde a la Ley General de Salud vigente en lo que respecta a los estudios clínicos se considera que el presente estudio entra en la categoría de sin riesgo, ya que se revisarán expedientes clínicos asegurando al paciente y a los familiares la confidencialidad de la información recabada.

RESULTADOS

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2007 se registraron un total de 48 casos de tumores de la región pineal. Dichos pacientes se obtuvieron de los registros del servicio de Oncología Pediátrica y en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

De los 48 casos registrados, se localizaron un total de 37 expedientes físicos y de ellos se excluyeron dos; uno porque el paciente había recibido tratamiento en otra unidad y otro por no contar con el expediente completo.

En lo que respecta a los 11 pacientes restantes uno de ellos fue dado de alta por edad con el diagnóstico de germinoma pineal remitido; otro paciente cuenta con registro de defunción con diagnóstico de tumor pineal sin más especificaciones; de los nueve pacientes restantes se desconocen sus diagnósticos o su evolución.

En cuanto a las características de los 35 pacientes, la mayoría se ubicó en el grupo de edad escolar (48.5%), en segundo lugar los adolescentes (28.5%), seguidos de los preescolares (17.1%) y por último los lactantes con 5.7%, como se muestra en la Figura 1. La edad de los pacientes varió de un año de edad a 15 años 3 meses; la mediana de edad al diagnóstico fue de 8 años 6 meses y la media fue de 8 años 9 meses. La distribución por género fue de 23 hombres y 12 mujeres (65.7 y 34.3%, respectivamente), con una relación hombre: mujer de 1.9:1. Los lugares de procedencia más frecuentes fueron el Distrito Federal, Chiapas y Querétaro.

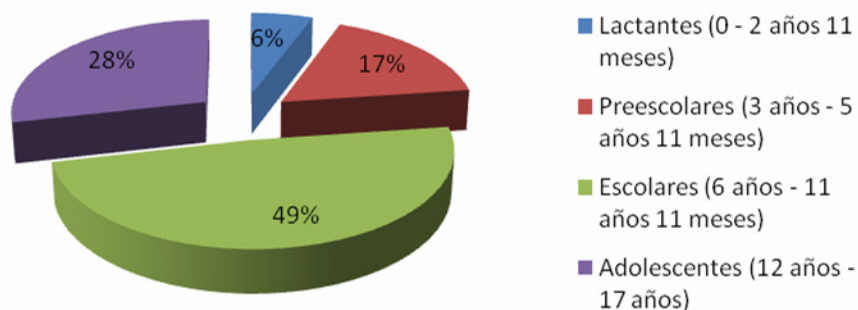


Figura 1. Distribución por grupo de edad.

La sintomatología referida al inicio del padecimiento se registró a partir de las notas de envío de su HGR o de la nota inicial de admisión continúa del HP CMN SXXI. La distribución de los mismos se muestra en la Figura 2. La hipertensión intracraneal fue la presentación inicial más frecuente (17 pacientes), seguida del Síndrome de Parinaud (n = 13). Déficit neurológico focal (ataxia de la marcha, dislalia, lateralización de la marcha) se presentó en 12 pacientes y un sólo paciente debutó con pubertad precoz.

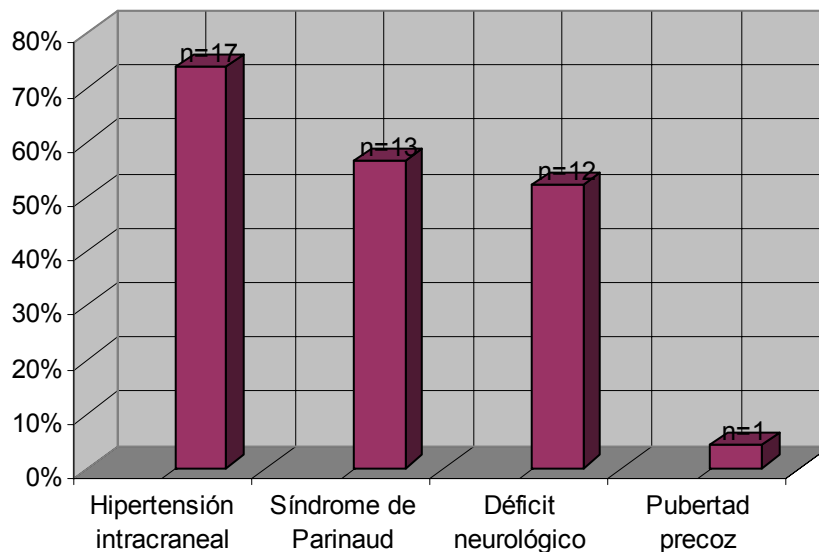


Figura 2. Distribución de síntomas iniciales más frecuentes al diagnóstico en pacientes con tumores de la región pineal

A su ingreso, en 11 pacientes se realizó biopsia por estereotaxia (31.4%) para determinar el tipo histológico y en un 68.6% (24 pacientes) se realizó craneotomía a fin de resear la mayor parte del tumor. De éstos, en 19 pacientes (79.2%) la resección fue parcial (Figura 3).

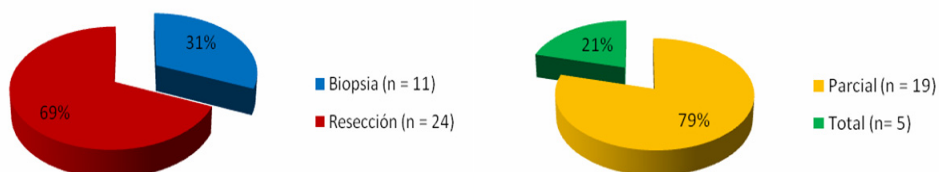


Figura 3. Porcentaje de tipo de procedimiento quirúrgico y extensión de la resección

Se enviaron 35 muestras a patología para su estudio y se reportaron los siguientes tipos histológicos (Tabla 1)

Tabla 1. Tipos histológicos reportados por el servicio de Patología del HP CMN SXXI

<i>Tipo Histológico</i>	<i>n = 35</i>	<i>%</i>
Geminal Mixto	14	40
Germinoma	11	31.4
TNEP (Pinealoblastoma)	8	22.9
Astrocitoma	2	5.7

Del total de muestras enviadas a cinco de ellas se les realizó inmunohistoquímica, principalmente para diferenciar entre las histologías de tumor germinal mixto o teratoma, y en una ocasión por tratarse de un reporte inicial de germinoma, el cual no tuvo una respuesta adecuada al manejo con quimioterapia y radioterapia.

Una vez obtenido el reporte oficial de patología se inició el tratamiento con quimioterapia. Del total de 35 pacientes sólo a dos pacientes no se les administró por presencia de complicaciones, principalmente de tipo infeccioso o metabólico. Acorde al tipo histológico, se administró carboplatino/ifosfamida/etopósido (ICE) a todos los casos de TNEP (pinealoblastoma); a los pacientes con germinomas en seis de ellos se indicó carboplatino/etopósido (Carbo/VP16) y en cuatro ICE. A los pacientes con tumores germinales mixtos, a ocho de ellos se les administró ICE y a tres Carbo/VP16. Dos pacientes con tumor germinal mixto tuvieron mala respuesta inicial a la quimioterapia de primera línea recibiendo en secuencia Carbo/VP16, ICE y, finalmente metotrexate alterno con ciclofosfamida (MTX/CFA) y cisplatino/ifosfamida/etopósido (VIP) (Tabla 2).

Tabla 2. Quimioterapia de primera línea administrada a pacientes portadores de tumoración en región pineal

<i>Quimioterapia</i>	<i>No. casos</i>
ICE	22
Carbo/VP16	8
MTX/CFA	2
VIP	1

27 pacientes recibieron radioterapia; la distribución acorde al tipo histológico se muestra en la Tabla 4. La dosis total promedio fue de 50.4-55.8 Gy, incluyendo incremento (o booster) al primario y en caso necesario, a los sitios de mayor actividad tumoral (metástasis a neuroeje). De los que no recibieron radioterapia (cinco), uno de ellos perdió la seguridad social, otro aún se encontraba en manejo con quimioterapia al momento del estudio y recolección de datos, y en los tres restantes sus condiciones clínicas eran muy malas como para dar esta opción terapéutica (progresión tumoral importante, inestabilidad hemodinámica).

Tabla 3. Distribución de pacientes que recibieron radioterapia acorde al tipo histológico

<i>Tipo Histológico</i>	<i>Número de casos</i>
Germinoma	11
Germinal Mixto	9
TNEP (pinealoblastoma)	6
Astrocitoma	1

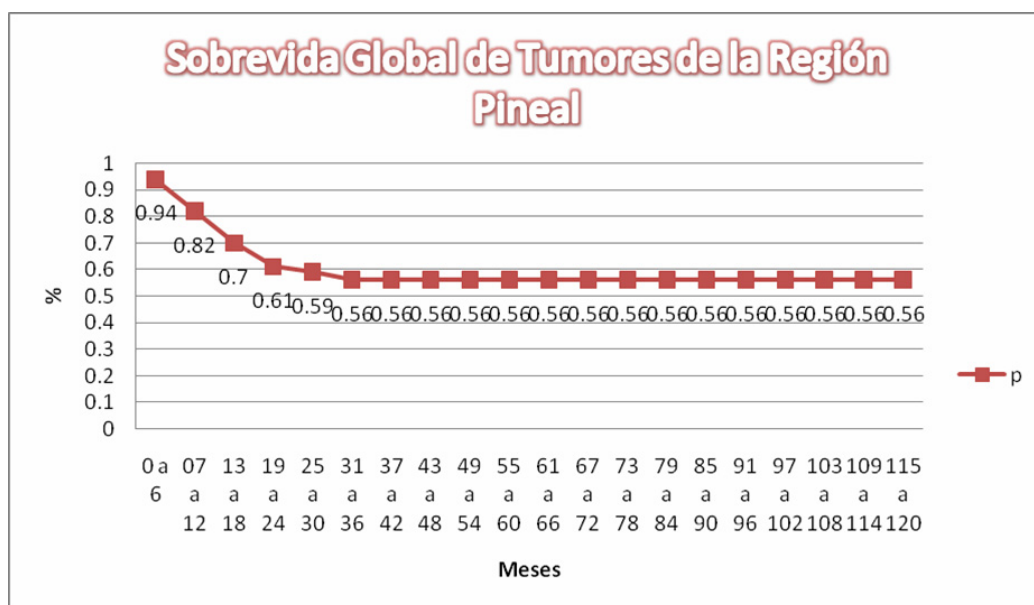
Del total de 35 pacientes, en 13 (37.1%) se documentó diabetes insípida, requiriendo evaluación y manejo posterior por el servicio de Endocrinología del HP CMN SXXI. Todos ellos manifestaron la sintomatología antes del procedimiento quirúrgico; acorde al tipo histológico se presentó en cinco pacientes con germinomas, en tres con tumores germinales mixtos, en tres con TNEP y en los dos pacientes con astrocitomas de bajo grado. En lo que respecta a su evolución, cuatro se encuentran sin actividad tumoral y en actual control por la Consulta Externa de Endocrinología; cinco fallecieron aunque al parecer no directamente secundario a ésta patología y el resto curso hacia la mejoría sin requerir medicación posterior.

Después de la quimioterapia, radioterapia y cirugía, se realizaron los estudios necesarios para documentar la remisión de la enfermedad. Así, 21 pacientes iniciaron vigilancia por parte del servicio de Oncología; de ellos, se documentaron cuatro recaídas (dos pinealoblastomas, un germinoma y un germinal mixto). El paciente con germinoma recibió QT inicial a base de Carbo/VP16 durante 5 ciclos con estudios posteriores sin evidencia de actividad tumoral, sin valoración posterior por radioterapia; posterior a la corroboración de recaída recibió QT de rescate con ICE y radioterapia craneoespinal con booster al primario (DT de 50.4Gy en 28 fracciones) llegando a remisión y segunda vigilancia en abril del 2007 sin evidencia de actividad tumoral hasta el momento de este estudio.

Tres pacientes que recibieron radioterapia presentaron progresión tumoral (un germinal mixto, un germinoma y un pinealoblastoma).

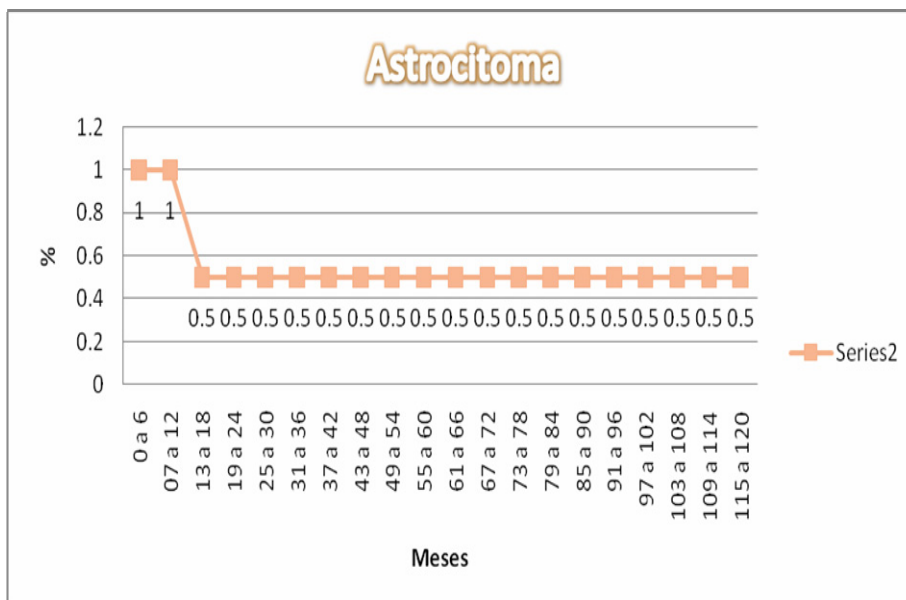
La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 22 meses (4 meses mínimo y 106 meses máximo). Hasta el momento en que se concluye el estudio (diciembre 2007), 21 pacientes (60%) se encontraban vivos: 11 con enfermedad activa (progresión o recaída) y 10 pacientes (48%) en vigilancia libres de actividad tumoral.

Para el cálculo de sobrevida global se utilizó el método actuarial encontrando los siguientes datos:

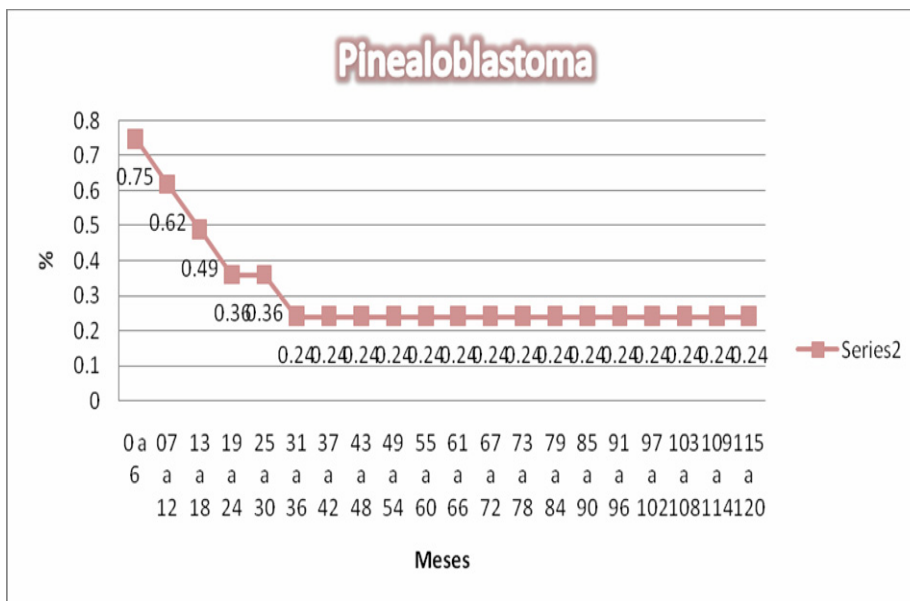


Intervalo (meses)	N (35)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	35	2	0.057		0.94	0.94
7-12	33	4	0.12		0.87	0.82
13-18	29	4	0.13		0.86	0.70
19-24	25	3	0.12		0.88	0.61
25-30	22			0.022	0.97	0.59
31-36	21	1	0.047		0.95	0.56
37-42	21					0.56
43-48	21					0.56
49-54	21					0.56
55-60	21					0.56

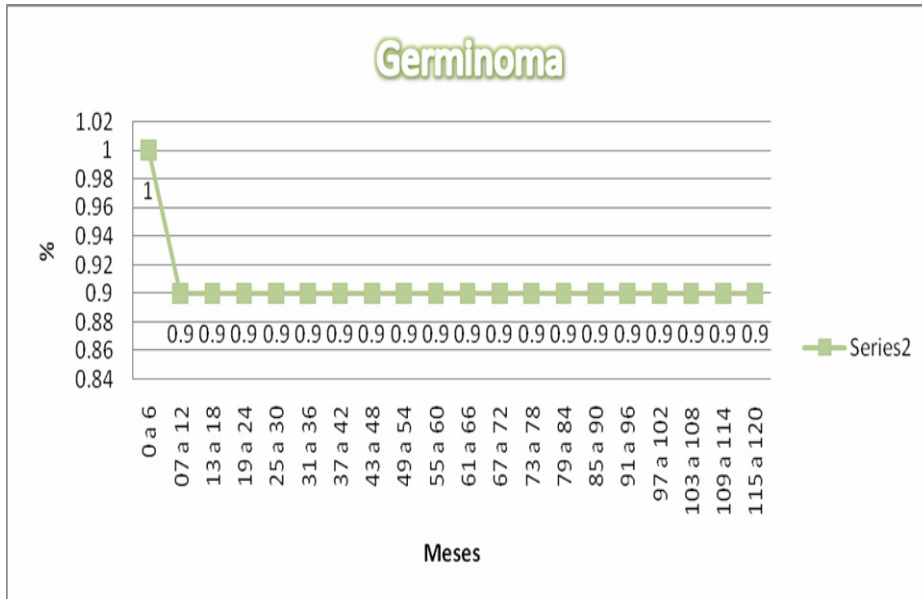
Las siguientes curvas se realizaron acorde al tipo histológico:



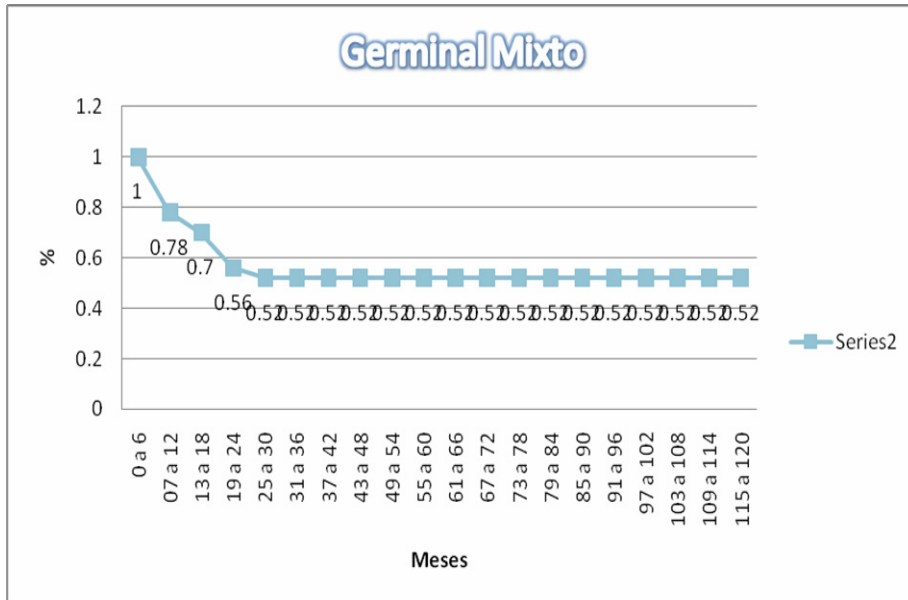
Intervalo (meses)	N (2)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	2					
7-12	2					
13-18	2	1	0.5		0.50	0.50
19-24	1					0.50
25-30	1					0.50
31-36	1					0.50
37-42	1					0.50
43-48	1					0.50
49-54	1					0.50
55-60	1					0.50



Intervalo (meses)	N (8)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	8	2	0.25		0.75	0.75
7-12	6	1	0.16		0.83	0.62
13-18	5	1	0.20		0.80	0.49
19-24	4	1	0.25		0.75	0.36
25-30	3		0.25		0.75	0.36
31-36	3	1	0.33		0.66	0.24
37-42	2					0.24
43-48	2					0.24
49-54	2					0.24
55-60	2					0.24

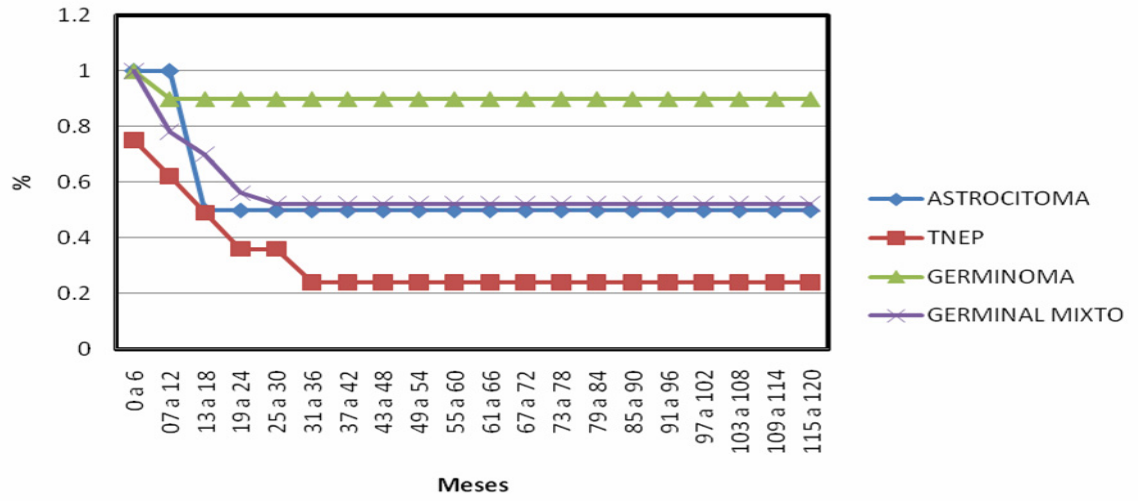


Intervalo (meses)	N (11)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	11					
7-12	11	1	0.090		0.90	0.90
13-18	10					0.90
19-24	10					0.90
25-30	10					0.90
31-36	10					0.90
37-42	10					0.90
43-48	10					0.90
49-54	10					0.90
55-60	10					0.90



Intervalo (meses)	N (14)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	14					
7-12	14	3	0.21		0.78	0.78
13-18	11	1	0.09		0.90	0.70
19-24	10	2	0.20		0.80	0.56
25-30	8			0.06	0.94	0.52
31-36	7					0.52
37-42	7					0.52
43-48	7					0.52
49-54	7					0.52
55-60	7					0.52

SOBREVIDA GLOBAL POR HISTOLOGIA



RESULTADOS

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2007 se registraron un total de 48 casos de tumores de la región pineal. Dichos pacientes se obtuvieron de los registros del servicio de Oncología Pediátrica y en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

De los 48 casos registrados, se localizaron un total de 37 expedientes físicos y de ellos se excluyeron dos; uno porque el paciente había recibido tratamiento en otra unidad y otro por no contar con el expediente completo.

En lo que respecta a los 11 pacientes restantes uno de ellos fue dado de alta por edad con el diagnóstico de germinoma pineal remitido; otro paciente cuenta con registro de defunción con diagnóstico de tumor pineal sin más especificaciones; de los nueve pacientes restantes se desconocen sus diagnósticos o su evolución.

En cuanto a las características de los 35 pacientes, la mayoría se ubicó en el grupo de edad escolar (48.5%), en segundo lugar los adolescentes (28.5%), seguidos de los preescolares (17.1%) y por último los lactantes con 5.7%, como se muestra en la Figura 1. La edad de los pacientes varió de un año de edad a 15 años 3 meses; la mediana de edad al diagnóstico fue de 8 años 6 meses y la media fue de 8 años 9 meses. La distribución por género fue de 23 hombres y 12 mujeres (65.7 y 34.3%, respectivamente), con una relación hombre: mujer de 1.9:1. Los lugares de procedencia más frecuentes fueron el Distrito Federal, Chiapas y Querétaro.

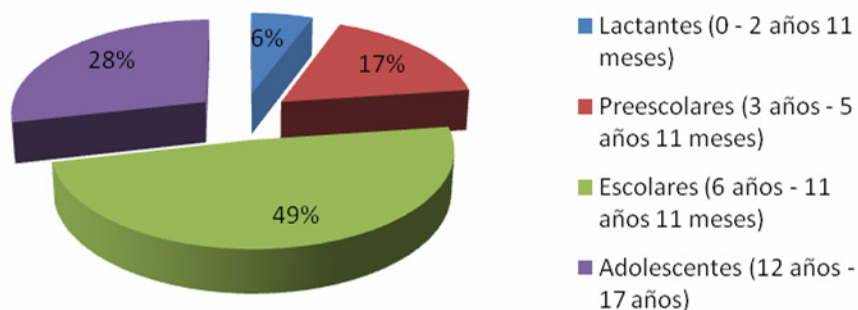


Figura 1. Distribución por grupo de edad.

La sintomatología referida al inicio del padecimiento se registró a partir de las notas de envío de su HGR o de la nota inicial de admisión continúa del HP CMN SXXI. La distribución de los mismos se muestra en la Figura 2. La hipertensión intracraneal fue la presentación inicial más frecuente (17 pacientes), seguida del Síndrome de Parinaud (n = 13). Déficit neurológico focal (ataxia de la marcha, dislalia, lateralización de la marcha) se presentó en 12 pacientes y un sólo paciente debutó con pubertad precoz.

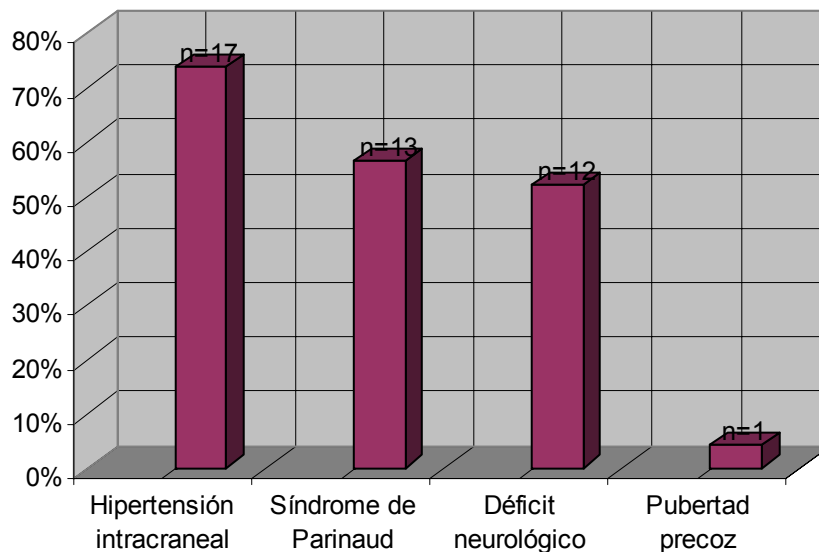


Figura 2. Distribución de síntomas iniciales más frecuentes al diagnóstico en pacientes con tumores de la región pineal

A su ingreso, en 11 pacientes se realizó biopsia por estereotaxia (31.4%) para determinar el tipo histológico y en un 68.6% (24 pacientes) se realizó craneotomía a fin de resear la mayor parte del tumor. De éstos, en 19 pacientes (79.2%) la resección fue parcial (Figura 3).

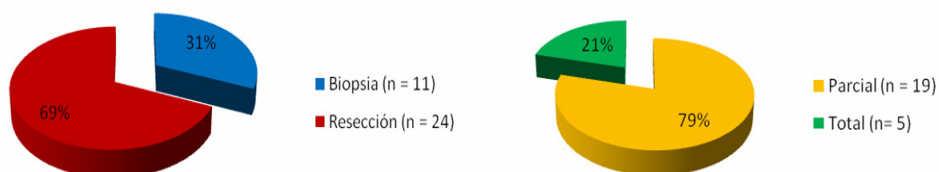


Figura 3. Porcentaje de tipo de procedimiento quirúrgico y extensión de la resección

Se enviaron 35 muestras a patología para su estudio y se reportaron los siguientes tipos histológicos (Tabla 1)

Tabla 1. Tipos histológicos reportados por el servicio de Patología del HP CMN SXXI

<i>Tipo Histológico</i>	<i>n = 35</i>	<i>%</i>
Geminal Mixto	14	40
Germinoma	11	31.4
TNEP (Pinealoblastoma)	8	22.9
Astrocitoma	2	5.7

Del total de muestras enviadas a cinco de ellas se les realizó inmunohistoquímica, principalmente para diferenciar entre las histologías de tumor germinal mixto o teratoma, y en una ocasión por tratarse de un reporte inicial de germinoma, el cual no tuvo una respuesta adecuada al manejo con quimioterapia y radioterapia.

Una vez obtenido el reporte oficial de patología se inició el tratamiento con quimioterapia. Del total de 35 pacientes sólo a dos pacientes no se les administró por presencia de complicaciones, principalmente de tipo infeccioso o metabólico. Acorde al tipo histológico, se administró carboplatino/ifosfamida/etopósido (ICE) a todos los casos de TNEP (pinealoblastoma); a los pacientes con germinomas en seis de ellos se indicó carboplatino/etopósido (Carbo/VP16) y en cuatro ICE. A los pacientes con tumores germinales mixtos, a ocho de ellos se les administró ICE y a tres Carbo/VP16. Dos pacientes con tumor germinal mixto tuvieron mala respuesta inicial a la quimioterapia de primera línea recibiendo en secuencia Carbo/VP16, ICE y, finalmente metotrexate alterno con ciclofosfamida (MTX/CFA) y cisplatino/ifosfamida/etopósido (VIP) (Tabla 2).

Tabla 2. Quimioterapia de primera línea administrada a pacientes portadores de tumoración en región pineal

<i>Quimioterapia</i>	<i>No. casos</i>
ICE	22
Carbo/VP16	8
MTX/CFA	2
VIP	1

27 pacientes recibieron radioterapia; la distribución acorde al tipo histológico se muestra en la Tabla 4. La dosis total promedio fue de 50.4-55.8 Gy, incluyendo incremento (o booster) al primario y en caso necesario, a los sitios de mayor actividad tumoral (metástasis a neuroeje). De los que no recibieron radioterapia (cinco), uno de ellos perdió la seguridad social, otro aún se encontraba en manejo con quimioterapia al momento del estudio y recolección de datos, y en los tres restantes sus condiciones clínicas eran muy malas como para dar esta opción terapéutica (progresión tumoral importante, inestabilidad hemodinámica).

Tabla 3. Distribución de pacientes que recibieron radioterapia acorde al tipo histológico

<i>Tipo Histológico</i>	<i>Número de casos</i>
Germinoma	11
Germinal Mixto	9
TNEP (pinealoblastoma)	6
Astrocitoma	1

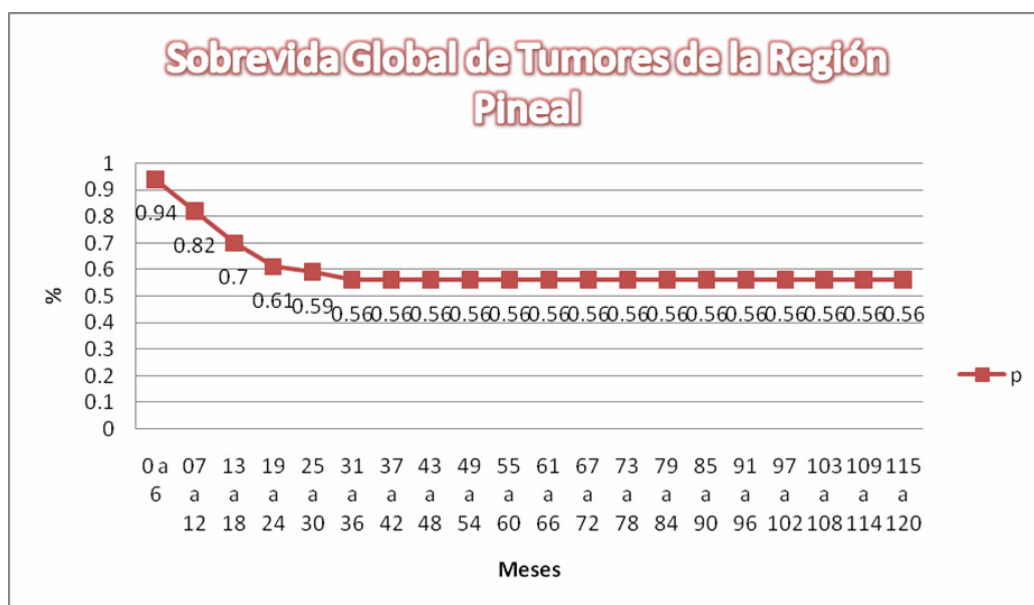
Del total de 35 pacientes, en 13 (37.1%) se documentó diabetes insípida, requiriendo evaluación y manejo posterior por el servicio de Endocrinología del HP CMN SXXI. Todos ellos manifestaron la sintomatología antes del procedimiento quirúrgico; acorde al tipo histológico se presentó en cinco pacientes con germinomas, en tres con tumores germinales mixtos, en tres con TNEP y en los dos pacientes con astrocitomas de bajo grado. En lo que respecta a su evolución, cuatro se encuentran sin actividad tumoral y en actual control por la Consulta Externa de Endocrinología; cinco fallecieron aunque al parecer no directamente secundario a ésta patología y el resto curso hacia la mejoría sin requerir medicación posterior.

Después de la quimioterapia, radioterapia y cirugía, se realizaron los estudios necesarios para documentar la remisión de la enfermedad. Así, 21 pacientes iniciaron vigilancia por parte del servicio de Oncología; de ellos, se documentaron cuatro recaídas (dos pinealoblastomas, un germinoma y un germinal mixto). El paciente con germinoma recibió QT inicial a base de Carbo/VP16 durante 5 ciclos con estudios posteriores sin evidencia de actividad tumoral, sin valoración posterior por radioterapia; posterior a la corroboración de recaída recibió QT de rescate con ICE y radioterapia craneoespinal con booster al primario (DT de 50.4Gy en 28 fracciones) llegando a remisión y segunda vigilancia en abril del 2007 sin evidencia de actividad tumoral hasta el momento de este estudio.

Tres pacientes que recibieron radioterapia presentaron progresión tumoral (un germinal mixto, un germinoma y un pinealoblastoma).

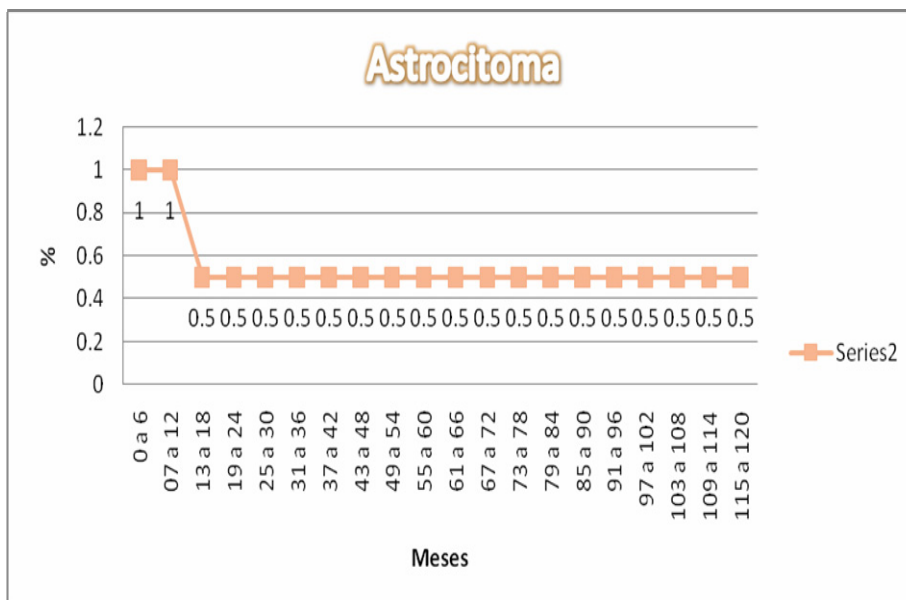
La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 22 meses (4 meses mínimo y 106 meses máximo). Hasta el momento en que se concluye el estudio (diciembre 2007), 21 pacientes (60%) se encontraban vivos: 11 con enfermedad activa (progresión o recaída) y 10 pacientes (48%) en vigilancia libres de actividad tumoral.

Para el cálculo de sobrevida global se utilizó el método actuarial encontrando los siguientes datos:

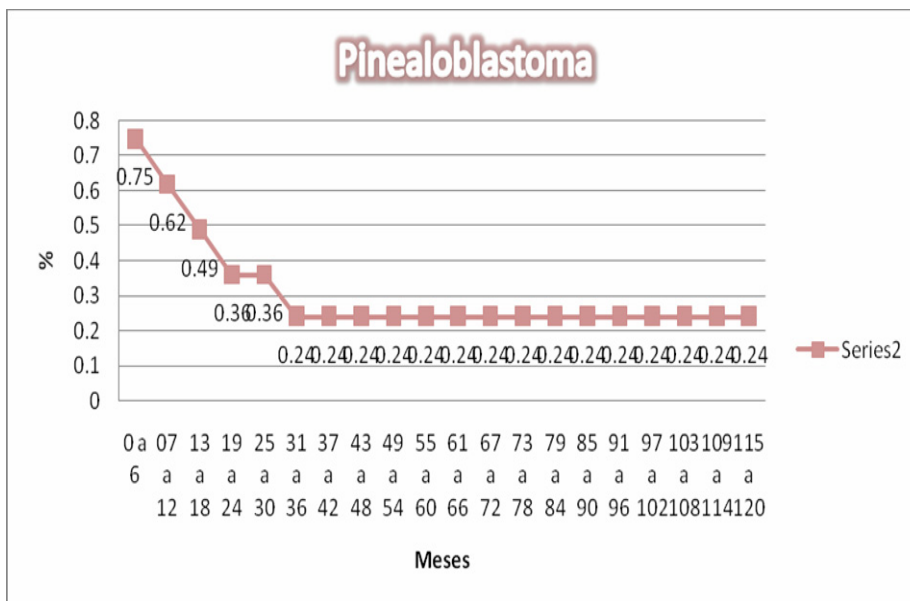


Intervalo (meses)	N (35)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	35	2	0.057		0.94	0.94
7-12	33	4	0.12		0.87	0.82
13-18	29	4	0.13		0.86	0.70
19-24	25	3	0.12		0.88	0.61
25-30	22			0.022	0.97	0.59
31-36	21	1	0.047		0.95	0.56
37-42	21					0.56
43-48	21					0.56
49-54	21					0.56
55-60	21					0.56

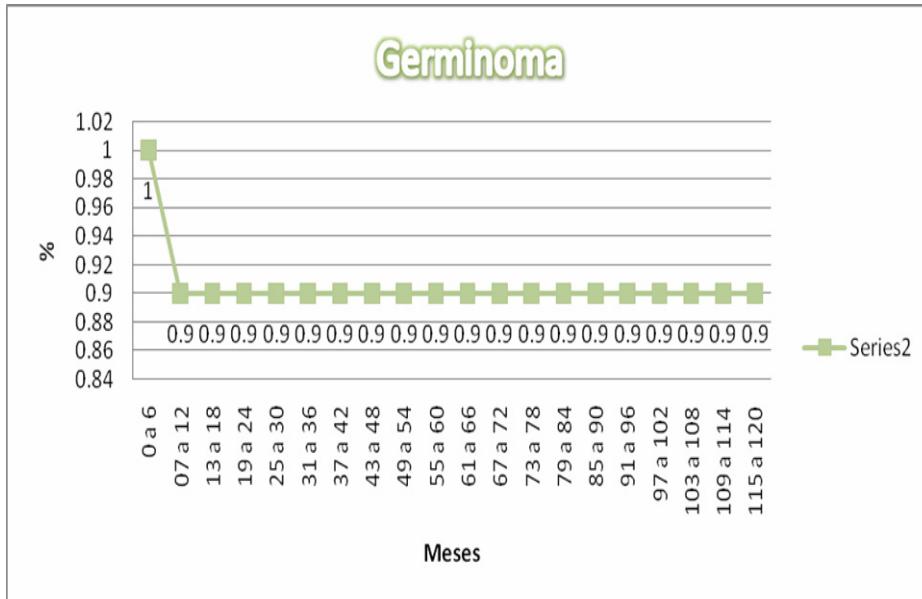
Las siguientes curvas se realizaron acorde al tipo histológico:



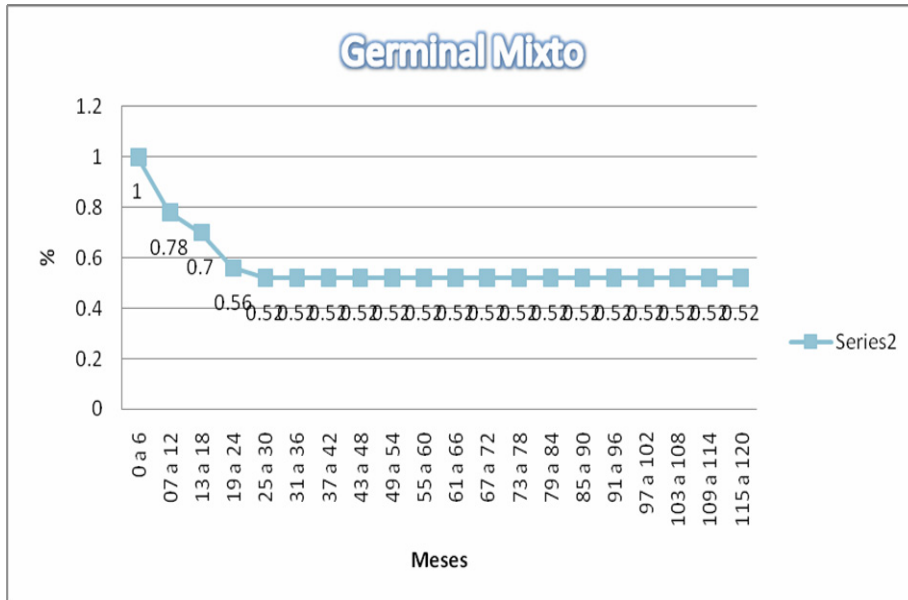
Intervalo (meses)	N (2)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	2					
7-12	2					
13-18	2	1	0.5		0.50	0.50
19-24	1					0.50
25-30	1					0.50
31-36	1					0.50
37-42	1					0.50
43-48	1					0.50
49-54	1					0.50
55-60	1					0.50



Intervalo (meses)	N (8)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	8	2	0.25		0.75	0.75
7-12	6	1	0.16		0.83	0.62
13-18	5	1	0.20		0.80	0.49
19-24	4	1	0.25		0.75	0.36
25-30	3		0.25		0.75	0.36
31-36	3	1	0.33		0.66	0.24
37-42	2					0.24
43-48	2					0.24
49-54	2					0.24
55-60	2					0.24

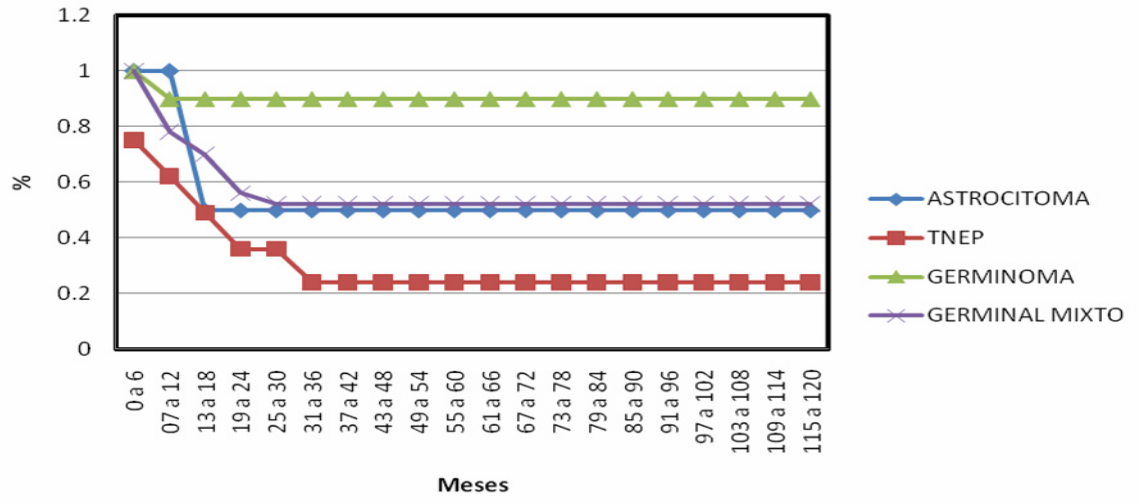


Intervalo (meses)	N (11)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	11					
7-12	11	1	0.090		0.90	0.90
13-18	10					0.90
19-24	10					0.90
25-30	10					0.90
31-36	10					0.90
37-42	10					0.90
43-48	10					0.90
49-54	10					0.90
55-60	10					0.90



Intervalo (meses)	N (14)	Defunciones	Wx	Wx'	X'	X
0-6	14					
7-12	14	3	0.21		0.78	0.78
13-18	11	1	0.09		0.90	0.70
19-24	10	2	0.20		0.80	0.56
25-30	8			0.06	0.94	0.52
31-36	7					0.52
37-42	7					0.52
43-48	7					0.52
49-54	7					0.52
55-60	7					0.52

SOBREVIDA GLOBAL POR HISTOLOGIA



DISCUSIÓN

Los tumores de la región pineal se clasifican en 4 principales grupos histológicos: los tumores de células germinales, los tumores del parénquima pineal, los tumores gliales y las masas no neoplásicas. Las proporciones reportadas en el presente estudio son similares a las reportadas en la literatura mundial; es decir con una predominancia del tipo germinal (50-75% vs 71.4%) sobre los otros tipos.

Los tumores pineales suelen presentarse con síntomas de hidrocefalia y una constelación de síntomas visuales que incluyen la parálisis de la mirada conjugada hacia arriba o síndrome de Parinaud, anomalías papilares y de la acomodación, síntomas piramidales y ataxia. La incidencia de ésta sintomatología en la población pediátrica no se ha determinado. En el último SIOP CNS GCT 96, Corrias et al. consignaron a 349 hombres (con una media de edad de 13 años) y 128 mujeres (con media de edad de 11 años) con diagnóstico de tumor germinal intracraneal (germinoma n = 289, no germinomatoso n = 188); la localización de los tumores fueron pineales (50%), supraselares/hipófisis (30%), pineales + supraselares (14%), y otros (6%). Según la localización tumoral, 83% de los pacientes con involucro supraselar y 16% de los niños con origen tumoral pineal se presentaron con una o más alteraciones endocrinológicas (anomalías de hormonas sexuales n=9, trastornos del crecimiento n=8, diabetes insípida n =90) al diagnóstico. Retrospectivamente, para 96% de los pacientes con alteraciones endocrinológicas al diagnóstico, éste fue el primer síntoma del tumor y la sintomatología se presentó con una media de 6 meses antes del diagnóstico definitivo. Un total de 188 pacientes (87%) presentaron DI postoperatoriamente (18). En nuestro estudio del total de 35 pacientes en 13 se documentó diabetes insípida, requiriendo evaluación y manejo posterior por el servicio de Endocrinología del HP CMN SXXI. Seis de ellos manifestaron la sintomatología antes del procedimiento quirúrgico y siete en los siguientes días de postoperatorio. Es posible que el tipo o minuciosidad del procedimiento quirúrgico haya tenido repercusión en dichos resultados: se presentó diabetes insípida en tres pacientes a los que se realizó biopsia por esterotaxia contra nueve pacientes con craneotomía y resección parcial o total; se presentaron cuatro defunciones asociadas a craneotomía y síndrome neuroendócrino contra un paciente con biopsia y síndrome neuroendócrino.

El pronóstico de los tumores pineales, independientemente de su localización, depende principalmente del tipo histológico. En general, los germinomas conllevan un excelente pronóstico, con la mayoría de las series sugiriendo tasas de supervivencia de hasta 5 años libres de enfermedad y tasas de cura hasta en 90% de los pacientes. En contraparte, los tumores no germinomatosos, incluyendo los de celularidad mixta y carcinomas tienen un peor pronóstico, con tasas de supervivencia de entre 40 y 70%. En nuestro grupo de pacientes se evaluó no sólo el tipo histológico como factor de supervivencia sino también la comorbilidad y las complicaciones postoperatorias encontrando que la evolución acorde a tipo histológico es similar a lo reportado en la literatura mundial y sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los casos en los que se presentó un desequilibrio neuroendócrino. La sobrevida global reportada demostró que los de tipo germinal puro conllevan un mejor pronóstico al mostrar una sobrevida del 90% y un solo paciente con recaída el cual alcanzó una segunda remisión y vigilancia hasta el momento del estudio y otro con progresión tumoral en comparación a los pacientes con pinealoblastoma, de los cuales sólo uno se encuentra en vigilancia. La tasa de supervivencia reportada por Cuccia et al en Argentina para los pinealoblastomas fue de 66.6% al año, 66.6% a los 3 años y de 50% a los 5 años de seguimiento, similar a los reportado por Schild et al quienes encontraron 88%, 78% y 58%, respectivamente (20). Otras series mostraron una supervivencia a 5 años de sólo 10% para pinealoblastomas. En el presente estudio se encontró una sobrevida a 5 años del 24%.

La base de datos de supervivencia, epidemiología y resultados finales (SEER por sus siglas en inglés) provee datos de incidencia y supervivencia para tumores primarios malignos recolectados de 17 registros en Estados Unidos de América; en el 2009 publicaron su experiencia con tumores pineales encontrando una tasa de supervivencia a 5 años de 83.3 +- 2.5% para los germinomas, de 50.8 +- 2.9% para los germinales mixtos la cual es prácticamente igual a la que reportamos en éste estudio (52%) y de 61 +- 9.3% para los astrocitomas (21), discretamente mayor a nuestros resultados (50% a cinco años) salvo que en nuestra población únicamente se presentaron dos casos y el que falleció presentó otras comorbilidades (diabetes insípida, desequilibrio hidroelectrolítico, infección) por lo que se concluye que los datos obtenidos son similares a los reportados en la literatura mundial.

El abordaje quirúrgico (ya sea resección total vs biopsia) si tuvo influencia en la curva de supervivencia de la presente cohorte; uno de los factores asociados puede ser la extensión del procedimiento quirúrgico ya que puede asociarse con mayor comorbilidad (por ejemplo, síndromes neuroendócrinos) que complican la evolución postquirúrgica inmediata y si ésta se perpetúa influye en la elección del esquema quimioterapéutico por el riesgo elevado de desequilibrio hidroelectrolítico (22). Esto es un hallazgo importante ya que puede justificar un abordaje quirúrgico más seguro y menos agresivo para la confirmación patológica evitando craneotomías innecesarias.

El presente estudio tiene claras limitaciones que deben ser tomadas en consideración. La información sobre algunos pacientes no estuvo disponible por no contar con el expediente físico ya sea por egreso institucional (pérdida de seguridad social), alta por mayoría de edad o egreso definitivo por remisión. Sin embargo, el análisis de supervivencia global y el impacto de la histología y la extensión del procedimiento quirúrgico así como la asociación con síndromes neuroendócrinos es de gran interés para normar conductas terapéuticas futuras pese a que debido a los datos censurados (pérdidas) pueden subestimar la verdadera supervivencia de la población.

En conclusión, el diagnóstico diferencial de los tumores pineales incluye diferentes entidades con diferentes características clínicas y pronóstico. El grupo de tumores germinales poseen el mejor pronóstico dada su radiosensibilidad sin requerir procedimientos quirúrgicos invasivos en comparación con los tumores germinales de celularidad mixta y los TNEP.. Los avances en las técnicas quirúrgicas, en las técnicas diagnósticas de histopatología y el uso de radioterapia, estudios de imagen y quimioterapia han tenido un impacto importante en la supervivencia de éste grupo de pacientes.

ANEXO 1

HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
"TUMORES DE LA REGION PINEAL. FACTORES PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA. REVISION DE 12 AÑOS"
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE:

AFILIACION: _____

FECHA DE INGRESO: _____

EDAD AL DIAGNOSTICO (años y meses): _____

CUADRO CLINICO DE PRESENTACION:

HIC () DI () Sx Parinaud ()

Otros: _____

HALLAZGOS RADIOLOGICOS:

TAC () IRM ()

FECHA DE PROCEDIMIENTO QUIRURGICO (Hallazgos y complicaciones si las hubo, cantidad resecada)

DESARROLLO DE SINDROMES NEUROENDOCRINOS (especificar tipo y tratamiento)

REPORTE HISTOPATOLÓGICO

REALIZACIÓN DE INMUNOHISTOQUIMICA

Si () No ()

Cual? _____

MARCADORES TUMORALES SERICOS Y EN LCR

FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA INDICADA (tipo, ciclos recibidos)

FECHA DE INICIO DE RADIOTERAPIA INDICADA (dosis y campo involucrado)

FECHA DE INICIO DE VIGILANCIA

FECHA DE ÚLTIMA CONSULTA Y CONDICIONES CLINICAS ACTUALES

PRESENCIA DE RECAIDA (cuándo, sitio y tratamiento de rescate)

DEFUNCIÓN (fecha, causa de defunción)

ANEXO 2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Nov- Dic 2006	Enero-Junio 2007	Julio-Agosto 2007	Sep-Oct 2007	Nov-Dic 2007	Enero 2008	Febrero 2008
Realización de protocolo							
Presentación al comité de investigación							
Recolección de datos							
Análisis de resultados							
Entrega de resultados							
Entrega de tesis							

BIBLIOGRAFÍA

1. López J, Rivera M, Wanzke A. Brain tumors in Mexican childrens. Proc. SIOP 2006; 9:1-4.
2. Strother D, Pollack I, Fisher PG, Woo SY, Pomeroy SL, Rurke LB. Tumors on the central nervous system. En Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4a ed. Philadelphia, Ed Lippincott, Williams and Wilkins, 2002; 798-800.
3. Jouvét A, Fauchon F, Liberski P, Saint-Pierre G, Didier-Bazes M, Heitzmann A, Delisle MD, Biassette HA, Vincent S, Mikol J, Streichenberger N, Ahboucha S, Brisson C, Belin MF, Fevre-Montagne M. Papillary tumor of the pineal region. Am J Sug Pathol 2003; 27(4): 505-12
4. Fevre-Montagne M, Hasselblatt M, Figarella-Branger D, Chauveinc L, Champier J, Saint-Pierre G, Taillandier L, Coulon A, Paulus W, Fauchon F, Jouvét A. Prognosis and histopathologic features in papillary tumors of the pineal region: a retrospective multicenter study of 31 cases. J Neuropathol Exp Neurol 2006; 65:1004–1011
5. Buffenoir K, Rigoard P, Wager M, Ferrand S, Coulon A, Blanc JL, Bataille B, Listrat A. Papillary tumor of the pineal region in a child: case report and review of the literature. Childs Nerv Syst 2007 DOI 10.1007/s00381-007-0500-9.
6. Reddy AT, Wellons JC, Allen JC, Fiveash JB, Abdullatif H, Braune KW, Grabb PA. Refining the staging evaluation of pineal region germinoma using neuroendoscopy and the presence of preoperative diabetes insipidus. Neuro-oncol 2004; 128-133
7. Mena H, Rushing EJ, Ribas JL, Delahunt B, Mccarthy WF. Tumors of pineal parenchymal cells: A correlation of histological features, including nucleolar organizer regions, with survival in 35 cases. Human Pathol 1995; 26 (1): 45-50
8. Tien RD, Barkovich AJ, Edwards MSB. MR imaging of pineal tumors. Am J Roetgen 1990; 155: 143-151
9. Jouvét A, Saint-Pierre G, Fauchon F, Privat K, Bouffet E, Ruchoux MM, Chauveinc L, Fevre-Montagne M. Pineal parenchymal tumors: a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. Brain Pathol 2000; 10(1): 49-60.
10. Cuccia V, Rodríguez F, Palma F, Zuccaro G. Pinealoblastomas in children. Childs Nerv Syst 2006; 22: 577–585 DOI 10.1007/s00381-006-0095-6
11. Lutterbach J, Fauchon F, Schild SE, Chang SM, Pagenstecher A, Volk B, Ostertag C, Momm F, Jouvét A. Malignant pineal parenchymal tumors in adult patients: patterns of care and prognostic factors. Neurosurgery 2002; 51(1):44-55.

12. Smirniotopoulos JG, Rushing EJ, Mena H. Pineal region masses: differential diagnosis. *RadioGraphics* 1992; 12(3): 577-596.
13. Tomohiko NR, Junichi T, Toshiaki A. Cell differentiation and prognostic factors in pineal parenchymal tumors. *Clinic Neurol Neurosurg* 1997; 99(1): 234-40
14. Fauchon F, Jouvet A, Paquis P, Saint-Pierre G, Mottolese C, Ben Hassel M, Chauveinc L, Sichez JP, Philippon J, Schlienger M, Bouffet E. Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4): 959-68.
15. Tsumanuma I, Tanaka R, Washiyama K. Clinicopathological study of pineal parenchymal tumors: correlation between histopathological features, proliferative potential, and prognosis. *Brain Tumor Pathol* 1999; 16(2): 61-8.
16. Balmaceda C, Finlay J, Seller G. Prognostic factors at diagnosis in patients with primary nervous system germ-cell tumors. A report an international collaborative trial of chemotherapy. *Prog Am Soc Oncol* 1994; 13:176
17. Schild SE, Scheithauer BW, Haddock MG, Wong WW, Lyons MK, Marks LB, Norman MG, Burger PC. Histologically confirmed pineal tumors and other germ cell tumors of the brain. *Cancer* 1996; 78(12): 2564-71.
18. Corrias A, Garre ML, Frappaz D, Koch S, Nicholson J, Calaminus G. Endocrine disturbances and diabetes insipidus (DI) in patients with malignant CNS germ cell tumors: clinical appearance and development under treatment in SIOP CNS GCT 96. *Neuro Oncol* 2005; 7 (4): 513-533.
19. Aoyama H. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Prog Neurol Surg* 2009; 23: 96-105
20. Schild S, Scheithauer B, Schomberg P et al. Pineal parenchymal tumors: clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer* 1993; 72:870–880
21. Hussaini MA, Sultan A, Abuirmileh N, Jaradat I, Qaddoumi I. Pineal gland tumors: experience from the SEER database. *J Neurooncol* (2009) 94:351–358
22. Afzal S, Wherrett D, Bartels U, Tabori U, Huang A, Stephens D, Bouffet E. Challenges in management of patients with intracranial germ cell tumor and diabetes insipidus treated with cisplatin and/or ifosfamide based chemotherapy. *J Neurooncol* DOI 10.1007/s11060-009-0033-z.