

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**TUMOR TERATOIDE RABDOIDE ATIPICO MALIGNO  
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO  
GÓMEZ**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN**

**ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ROMERO ZÁRATE**

**TUTOR DE TESIS: DRA AURORA MEDINA SANSON**

**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGIA DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FEBRERO 2011**

**MEXICO D.F.**



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.

## ÍNDICE

<b><u>Contenido</u></b>	<b>Página</b>
<b>I</b> <b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>II</b> <b>Marco Teórico</b>	<b>2</b>
<b>III</b> <b>Pregunta de investigación</b>	<b>10</b>
<b>IV</b> <b>Justificación</b>	<b>10</b>
<b>V</b> <b>Objetivos</b>	<b>10</b>
<b>VI</b> <b>Diseño del estudio</b>	<b>11</b>
<b>VII</b> <b>Material y Métodos</b>	<b>12</b>
<b>- Criterios de selección</b>	
<b>- Variables</b>	
<b>VIII</b> <b>Análisis estadístico</b>	<b>13</b>
<b>IX</b> <b>Consideraciones éticas</b>	<b>13</b>
<b>X</b> <b>Resultados</b>	<b>13</b>
<b>XI</b> <b>Discusión</b>	<b>20</b>
<b>XII</b> <b>Conclusión</b>	<b>21</b>
<b>XIII</b> <b>Referencias y anexos</b>	<b>24</b>

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**TUMOR TERATOIDE RABDOIDE ATIPICO MALIGNO  
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO  
GÓMEZ**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN**

**ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ROMERO ZÁRATE**

**TUTOR DE TESIS:**

---

**DRA AURORA MEDINA SANSON**

**MÉXICO D.F. FEBRERO DEL 2011**

**Agradecimientos:**

*A Dios*

*Gracias por darme la oportunidad de vivir esta vida tan maravillosa que he tenido y disfrutado hasta ahora.*

*A mi esposa*

*Mi amiga incondicional por siempre, la mujer que Amo y admiro, gracias por tu apoyo en todo momento.*

*A mis padres*

*Por darme la vida y enseñarme que el trabajo tiene frutos.*

*A mi tutor*

*Por confiar en mí, por ayudarme, y por haber tenido la fortuna de trabajar con ella en este estudio.*

# **I INTRODUCCION**

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de diverso origen histológico, distinta ubicación, diferente presentación clínica y pronóstico

Como grupo constituyen la segunda neoplasia más frecuente en la infancia, son los tumores sólidos más comunes y representan 17 a 40% de todas las neoplasias malignas de la edad pediátrica según las distintas series publicadas <sup>1</sup>

El 40% son infratentoriales, 54% supratentoriales y 6% se localizan en la médula espinal.

Existen notables diferencias raciales y geográficas en la distribución de las neoplasias del SNC. En Europa y Norteamérica, predominan el astrocitoma cerebeloso y el meduloblastoma. En África y Japón, hay una mayor incidencia de craneofaringiomas y tumores de la región pineal. En cambio, el ependimoma es más frecuente en la India que en cualquier otro país.

Su incidencia varía ente 1,8–4/100 000 casos nuevos por año en menores de 19 años, registrándose un aumento significativo desde la década del 70, probablemente debido a una mejor implementación en los métodos diagnósticos por imagen

Los padecimientos genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar un tumor cerebral son: el Síndrome. de Cowden, el Síndrome. de Li-Fraumeni, las neurofibromatosis tipos I y II, el Síndrome del nevus basocelular, la esclerosis tuberosa, el Síndrome de Turcot y el de Von Hippel-Lindau

La presentación familiar de tumores del SNC es infrecuente, aparte de las neoplasias relacionadas con los síndromes neurocutáneos. No obstante, se han descrito casos familiares de meningiomas y gliomas.

El diagnóstico de este grupo de tumores puede ser muy difícil en los niños, sobre todo en los más pequeños, los cuales son incapaces de referir sus síntomas.

Los síntomas y signos de los tumores intracraneales en el niño dependen de la edad, la localización del tumor y de la presencia o ausencia de hipertensión intracraneal.

En 1993 la OMS incluyo a un Tumor de comportamiento biológico agresivo que predominaba en pacientes menores de dos años de edad, y que en un inicio era confundido con el meduloblastoma, el tumor Teratoide Rabdoide Atípico Maligno.

Uno de los principales problemas en el estudio de la epidemiología de estos tumores es la falta de registro de los casos que se presentan en este grupo de pacientes.

Aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) sitúe al cáncer como la segunda causa de mortalidad en niños menores de 15 años de edad (seguido de los accidentes), no hay registros en México, por lo que la incidencia está subestimada.

El llevar a cabo este tipo de estudios en donde se describe la incidencia, respuesta a tratamiento, de manera particular del Tumor Teratoide Rabdoide Atípico Maligno (TTRAM.), ayuda a estimar la frecuencia de esta neoplasia, en particular en nuestro hospital y comparar los resultados con los reportes de la literatura internacional.

## **II MARCO TEÓRICO**

### **Antecedentes Históricos**

En 1978 los patólogos pertenecientes al Grupo de Estudio Nacional del Tumor de Wilms (NWTS) identificaron un tumor distinto y altamente maligno del riñón, de ahí que originalmente el tumor rabdoide fuera denominado como una variante del tumor de Wilms. Sin embargo, debido a sus características histológicas posteriormente se definió como una entidad aparte.<sup>2</sup>

En 1987 Rorke y cols. describieron un tumor maligno originado en el sistema nervioso central, el cual se presentaba tanto en niños como en adultos, esta neoplasia fue denominada Tumor Teratoide Rabdoide Atípico Maligno (TTRAM), por su componente histológico neuroepitelial y elementos mesenquimatosos, además de tener un componente rabdoide; la palabra teratoide se le confirió por las características de teratoma maligno.<sup>3</sup>

Inicialmente el TTRAM era diagnosticado como meduloblastoma o Tumor Neuroectodermico Primitivo, dependiendo de su localización infra o supratentorial, incluso llegó a confundirse con el carcinoma de plexos coroides y con tumores germinales primarios de SNC, debido a sus semejanzas con las características histológicas de este grupo de tumores.<sup>4</sup>

### **Definición.**

Los tumores rabdoides son neoplasias malignas raras, que se originan más frecuente en el riñón.

El tumor rabdoide primario extrarrenal, ha sido descrito en hígado, pared torácica, región paravertebral, tejidos blandos de cuello, periné, extremidades superiores, región inguinal y Sistema Nervioso Central, siendo este último el sitio extrarrenal más frecuente.

Esta neoplasia maligna fue incluida por primera vez en la clasificación de tumores de Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año de 1993, como parte de los tumores embrionarios (Grado IV).<sup>5</sup>

### **Epidemiología.**

El tumor Teratoide Rabdoide Atípico Maligno (TTRAM.) es una entidad rara, a la que corresponde el 2% de todos los tumores malignos de SNC en niños. Suele tener un comportamiento biológico agresivo

La incidencia real no es bien conocida, pero han sido descritos alrededor de 200 casos de TTRAM en pacientes pediátricos y 26 en adultos.<sup>6</sup>

Se presentan de manera más frecuente en niños menores de dos años, con una media de edad de presentación de 20 meses, aunque se han reportado casos en niños mayores y en adultos. Hay un ligero predominio en el sexo masculino (1.6:1).<sup>7</sup>

### **Alteraciones citogenéticas**

El desarrollo de tumores rabdoide fue asociado inicialmente a monosomía del cromosoma 22 y posteriormente con deleciones y translocaciones que envuelven al brazo largo del cromosoma 22 en la región 11.2

Los estudios de citogenética en los tumores rabdoide han aportado evidencia de que existe deleción y monosomía del cromosoma 22 hasta en un 85% de los pacientes afectados. Los resultados de estas investigaciones proponen que la pérdida o inactivación del gen supresor en el Cromosoma. 22, puede ser responsable de la iniciación o progresión de este tumor.<sup>8</sup> Las mutaciones en el gen *SMARCB1* (*INI1/hSNF5/BAF47*) se han reportado en un 75 a 80 % de estos pacientes.

Los estudios de clonalidad posicional identificaron como gen responsable el *SMARCB1* (*INI1/hSNF5/BAF47*) como iniciador del TTRAM, por lo que las deleciones germinales y somáticas de este gen podrían servir como marcadores de la enfermedad.<sup>9</sup>

La inactivación de este gen confiere pobre pronóstico a los pacientes con TTRAM, ya que ejerce la función de gen supresor. En cambio, la inactivación de *SMARCB1* en otros tumores del SNC como el carcinoma de plexos coroides, todavía esta en controversia en cuanto a su papel como iniciador de malignidad.<sup>10</sup>

### **Histopatología**

La designación del TTRAM. Se hace en base a los hallazgos .histopatológicos que lo caracterizan

El diagnóstico definitivo se realiza mediante tinciones de inmunohistoquímica y por microscopía electrónica.<sup>11</sup>

A la microscopía de luz existe una combinación de células grandes de aspecto rabdoide y células con aspecto de tumor neuroectodérmico primitivo, además de células epiteliales de varios tipos y/o tejido mesenquimatoso, con poca o ninguna evidencia de diferenciación. En algunas áreas pueden observarse rosetas de Homer Wright o de Flexner-Wintersteiner.<sup>12</sup>

Con la microscopía electrónica se observan: células alargadas con membrana basal engrosada, así como abundante cantidad de colágeno en las uniones intercelulares, filamentos intermedios entre el tipo neural y el tipo glial, abundante citoplasma acidofilo y núcleos rechazados a la periferia, contienen pleomorfismo algunas figuras de mitosis anormales y puede haber necrosis

## **Inmunohistoquímica**

Las tinciones de inmunohistoquímica encontradas como positivas de manera más frecuente en el TTRAM son la Vimentina y el Antígeno Epitelial de Membrana (EMA)

Es menos frecuente que exprese citoqueratina, sinaptofisina, proteína ácido glial fibrilar y actina de músculo liso.<sup>11</sup>

## **Cuadro clínico**

Aproximadamente el 65% de estos tumores se presenta en la fosa posterior, un 15 % se localiza en el ángulo pontocerebeloso y el resto en los hemisferios cerebrales.<sup>13</sup>

Los hallazgos clínicos dependen principalmente de la localización anatómica del tumor, de la edad del paciente, de la presencia de hipertensión intracraneal y de la existencia de metástasis. A continuación se enlistan las manifestaciones clínicas más comúnmente encontradas de acuerdo a la localización del tumor primario:

### Cerebelo

- a) Ataxia
- b) Temblor
- c) Disdiadococinesia
- d) Hidrocefalia obstructiva
- e) Rigidez de nuca
- f) Apneas en casos avanzados

### Hemisferios cerebrales

- a) Crisis convulsivas generalmente generalizadas
- b) Cambios de personalidad
- c) Afasia
- d) Hemiparesia espástica
- e) Cefalea matutina
- f) Vómito en proyectil
- g) Hemianopsia.

### Ángulo pontocerebeloso

- a) Ausencia de respuesta al calor
- b) Sordera unilateral

Al momento del diagnóstico 20 a 25 % de los pacientes tienen metástasis a hemisferios cerebrales, leptomeninges o médula espinal

## **Diagnóstico.**

La exploración neurológica detallada debe incluir el examen de pares craneales, marcha, sensibilidad, reflejos osteotendinosos, Glasgow, perímetro cefálico, y fondo de ojo, escala de severidad: Karnofsky (pacientes mayores de 3 años de edad), o Lansky (menores de 3 años de edad)

Como parte de la evaluación inicial deben realizarse estudios de laboratorio incluyendo biometría hemática completa, pruebas de función renal, electrolitos séricos y pruebas de función hepática, además de los exámenes preoperatorios

Un elemento indispensable son los estudios de neuroimagen. Con el empleo de la Tomografía Computada (TC) es posible detectar el 95% de los tumores de SNC y es más sensible que la resonancia magnética para detectar calcificaciones y es particularmente útil para la evaluación de lesiones en hueso. La Resonancia Magnética (RM) de cráneo es de mayor utilidad en el estudio de tumores de SNC debido a que su definición es significativamente mejor, además de que ofrece la posibilidad de realizar estudios funcionales, entre otras ventajas.

La evaluación diagnóstica del TTRAM debe incluir Resonancia Magnética de la médula espinal para detectar siembras espinales o meníngeas ya que un tercio de los pacientes con TTRAM tienen diseminación leptomeníngea al diagnóstico.

Las características de intensidad de señal del TTRAM son similares a las del meduloblastoma cuando este se ubica a nivel del cerebelo y es por ello que pueden ser fácilmente malinterpretadas como imágenes sugerentes de un meduloblastoma

Existen diferencias entre el TTRAM y el meduloblastoma en términos de características morfológicas que se pueden observar en los estudios de imagen, por ejemplo la localización y el patrón de crecimiento del tumor. El meduloblastoma por lo general surge de la zona vermiana y ocupa el cuarto ventrículo. El TTRAM puede originarse del hemisferio cerebeloso y crecer en el espacio adyacente, en lugar de ocupar el cuarto ventrículo.

Dentro de los hallazgos radiológicos del TTRAM podemos observar una masa heterogénea, de bordes irregulares, Se han descrito dos componentes de este tumor el sólido y el quístico, pudiendo observarse calcificaciones en su interior, estas áreas hipodensas o hipointensas casi siempre corresponden a necrosis; su localización más frecuente es la fosa posterior y el resto tienen una ubicación supratentorial.<sup>13</sup>

El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio histopatológico, que debe incluir la realización de estudios de inmunohistoquímica como se detalla más adelante.

Si el paciente no tiene manifestaciones de hipertensión intracraneal se debe realizar una punción lumbar, para análisis de LCR., para detectar células tumorales por citocentrifugación y tinción de Wright.<sup>14</sup>

### **Diagnóstico Diferencial**

Este debe realizarse con meduloblastoma, tumor neuroectodermico primitivo (dependiendo de su localización infra o supratentorial) y carcinoma de plexos coroides.<sup>14</sup> Es raro que el meduloblastoma se presente en los niños menores de 2 años de edad y su edad media de presentación es a los 6 años, de manera que la presencia de un tumor de la fosa posterior en un lactante debe hacer considerar la posibilidad de que se trate de un TTRAM, cuya edad de presentación más frecuente suele ser antes de los dos años de edad.<sup>15</sup>

## **Consideraciones pronósticas**

El TTRAM es una neoplasia extremadamente agresiva, con una media de supervivencia libre de evento de 10 meses y una supervivencia global media de 16.8 meses después del diagnóstico.

Los factores pronósticos que tienen impacto en la supervivencia global son la edad mayor de 3 años, la extensión de la resección y la ausencia de enfermedad metastásica al diagnóstico.<sup>16</sup>

La resección completa del tumor, incrementa la supervivencia libre de evento en pacientes con TTRAM., aunque sólo por unos meses, ya que el tumor tiende a recurrir en la mayoría de ellos.<sup>17</sup>

## **Tratamiento.**

El tratamiento óptimo del TTRAM es aún desconocido, sin embargo se recomienda el uso de cirugía y quimioterapia y el empleo de radioterapia en pacientes mayores.

## **Cirugía**

El papel de la cirugía es esencial en el tratamiento del TTRAM y debe intentarse la resección completa de la lesión tumoral en la medida que sea posible, de no ser así la toma de biopsia es obligada para establecer el diagnóstico y posteriormente se puede considerar una segunda cirugía (second look).

Las técnicas quirúrgicas para la resección de este tumor deben adecuarse a la localización del tumor y son similares a las empleadas para meduloblastoma o TNEP.

## **Quimioterapia**

El TTRAM es una neoplasia quimiosensible y a lo largo del tiempo se han empleado una gran variedad de esquemas, basados en la combinación de fármacos, sin embargo ninguno ha sido completamente efectivo, ya que a pesar de su uso no ha sido posible incrementar significativamente la supervivencia media que va de seis a once meses.<sup>18</sup>

Aunque la quimioterapia parece ofrecer cierto beneficio, éste es sólo transitorio y de corta duración, por lo que se considera que esta modalidad no es curativa.

Los resultados de los trabajos de investigación realizados por el Pediatric Brain Tumor Foundation y el National Cancer Institute en los Estados Unidos, permiten concluir que a pesar de un tratamiento multimodal agresivo con cirugía, quimioterapia y radioterapia en pacientes con TTRAM, la supervivencia global sigue siendo pobre. Ambos grupos proponen que los protocolos de tratamiento prospectivos de esta neoplasia maligna deben incluir estudios de genética molecular con el fin de demostrar la alteración en el gen INI.1

Los esquemas de tratamiento utilizados en el TTRAM derivan de las estrategias utilizadas en el meduloblastoma y Tumor Neuroectodermico Primitivo

Dentro de los grupos internacionales que han estudiado este tumor se encuentra el Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (**IRS- III**), que incluyó a 18 pacientes con diagnóstico de TTRAM con una edad media de 3 meses al diagnóstico. Cabe mencionar que el tratamiento fue originalmente diseñado para el rhabdomyosarcoma de localización parameningea. El régimen consistió en vincristina, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, dacarbazina, etoposido y actinomicina D, además de la administración de triple quimioterapia intratecal (metotrexate, hidrocortisona y citarabina) seguidas de radioterapia, inclusive para menores de tres años de edad. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a dos años en esta cohorte de pacientes fue de 53+-13% y 70 +-10% , respectivamente. Los resultados más favorables se obtuvieron en tres pacientes en donde la resección primaria del tumor fue casi completa, no tenían evidencia de metástasis, y recibieron terapia combinada con quimioterapia y radioterapia.

Otro estudio que es importante mencionar debido a que incluye una serie grande de casos con diagnóstico de TTRAM es el llevado a cabo por el Children's Cancer Study Group (**CCG-9921**), que incluyó 28 pacientes, de los cuales 15 eran masculinos y 13 femeninos, con un rango de edad de 0 a 36 meses, el sitio de presentación fue supratentorial en 8, infratentorial en 19 y pineal en uno; en 10 casos se documentó presencia de metástasis. La extensión de la resección quirúrgica del tumor primario fue de menor del 90% en 10 casos y mayor al 90% en 18, por estudio de imagen se documentó presencia de tumor residual < 1.5 cm en 17 casos y > 1.5cm en 11.

Se asignaron dos regímenes de quimioterapia de inducción:

Régimen A (16 pacientes) consistía en vincristina 0.05mg/kg/dosis días 0 y 7, cisplatino 3.5mg/kg/dosis en el día 0, ciclofosfamida 55mg/kg/dosis con MESNA en los días 1 y 2, etoposido 2.5mg/kg/dosis en los días 2.5mg/kg/dosis días 0 y 1.

Régimen B (12 pacientes): vincristina 0.05mg/kg/dosis en los días 0 y 7, carboplatino 10mg/kg/dosis en los días 0 y 1, ifosfamida 60mg/kg/dosis con MESNA en los días 1,2,3 y 4 y etoposido 1.5mg/kg/dosis en los días 1,2,3 y 4 .

Todos los pacientes recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos a 5mcrg/kg/dosis.

Ambos regímenes de inducción fueron administrados cada 3 semanas por un total de 5 ciclos.

La QT de mantenimiento fue la misma para ambos grupos y consistió en vincristina 0.05mg/kg/dosis, los días 0, 7, 14 y 21, etoposido 2.5mg/kg/dosis los días 0, 1, 28 y 29, carboplatino 18mg/kg/dosis en el día 0 y ciclofosfamida 65mg/kg/dosis con MESNA en el día 28. El factor estimulante de colonias de granulocitos no fue administrado de manera rutinaria en la terapia de mantenimiento.

Once casos recibieron terapia combinada con QT y RT. La radioterapia se administró a 7 pacientes que tuvieron metástasis al diagnóstico y a 5 casos en quienes el tumor residual aun era evidente después de haber recibido QT de inducción.

La dosis administrada fue 54 Gy para los mayores de 18 meses de edad y 50.4 Gy para los menores de 18 meses. Se documento falla a tratamiento con recidiva local en 11 casos, a distante en 3 casos y local+distante en 7.

La supervivencia libre de evento a 1 y 5 años para los pacientes con diagnostico TTRAM y tratados en este estudio fue 32+-9% y 14+-7% respectivamente. La supervivencia global a 5 años fue de 29+- 9%.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta entre el régimen A y el B.<sup>19</sup>

Tomando en cuenta que las tasas de supervivencia son las más altas hasta ahora reportadas, se ha considerado que este tratamiento es el ideal para tumores embrionarios, incluyendo el TTRAM.

Dicho esquema ha sido utilizado por los protocolos ‘**Headstart**’ y **CCG-99703**, quienes agregaron al tratamiento trasplante autólogo de células madre, en lugar de radioterapia.

El estudio ‘**Headstart II**’, agregó al esquema **Headstart I**, altas dosis de metotrexate y utilizó un régimen de condicionamiento mieloablativo basado en la administración de carboplatino, tiotepa y etoposido, previo al trasplante autólogo de células madre.

Estos estudios (**Headstart I y II**) incluyeron a 13 pacientes con diagnóstico de TTRAM, de los cuales sólo tres lograron sobrevivir, 2 de los niños recibieron altas dosis de metotrexate como régimen de inducción.

Todos estos estudios demuestran que a pesar del uso de quimioterapia la supervivencia de los pacientes con TTRAM continúa siendo pobre.

## **Radioterapia**

El papel de la radioterapia en el TTRAM es incierto a pesar de que se considera un tumor radiosensible. Lo anterior se debe a que la mayoría de los pacientes con TTRAM son menores de tres años de edad al momento del diagnóstico y casi todos los grupos de estudio de este tumor la omiten.

La radioterapia ha sido asociada con una mejor supervivencia en los niños mayores de tres años de edad y en pacientes adultos, por lo que no es de sorprender que las series grandes internacionales reporten casos de pacientes pediátricos aún vivos, que recibieron radioterapia como parte de su tratamiento.<sup>20</sup>

Los participantes del National Cancer Institute recomiendan que la radioterapia se administre de manera temprana a pacientes con diagnostico de TTRAM. Esta recomendación se basa en los resultados obtenidos en pacientes con TTRAM que recibieron esta modalidad de tratamiento y que se encuentran libres de enfermedad; cabe mencionar que la media de edad en estos pacientes al diagnóstico fue de 47 meses.

La radioterapia es crucial en el tratamiento del TTRAM y es recomendable emplearla en todos los niños mayores de tres años de edad, lo más pronto posible posterior a la resección quirúrgica inicial y antes de la quimioterapia adyuvante.<sup>21</sup>

La dosis recomendada de radioterapia, por los grupos cooperativos para el tratamiento del TTRAM es de 54 Gy a sitio primario (volumen total), en fracciones de 1.8 Gy. Con un margen de 1.5 cm para tumores infratentoriales y de 1 cm. para tumores de localización supratentorial.

Para pacientes en los cuales se documenta diseminación leptomeníngea al momento del diagnóstico, se recomienda radioterapia espinal a dosis de 36 Gy, en fracciones de 1.8 Gy.<sup>22</sup>

### **Transplante de células madre hematopoyéticas**

El papel del transplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con TTRAM, todavía no está bien definido.

Existe el reporte de una serie de casos, donde 9 pacientes con diagnóstico de TTRAM, de los cuales 7 eran masculinos y 2 femeninos, con edad media al diagnóstico de 21 meses; fueron tratados inicialmente con resección quirúrgica de la lesión tumoral ( en 6 casos se logro realizar la resección completa y sólo en tres resección parcial).

Se administró quimioterapia adyuvante en base a protocolos: IRS III (7 casos) y CCG 99703 (2 casos), solamente un paciente recibió radioterapia 64 Gy en total, previó al transplante; en seis pacientes se documento respuesta completa, mientras que los 3 casos restantes, tuvieron progresión de la enfermedad durante el tratamiento, por lo que fueron excluidos del estudio. A cinco de los que obtuvieron respuesta completa se les administroó un régimen de condicionamiento mieloablativo en base a altas dosis de carboplatino, etoposido y tiotepa, en un paciente se cambió tiotepa por melfalan, la duración del seguimiento fue de 6 a 98 meses. No hubo muertes por toxicidad, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron de 10 meses (rango 1 a 98 meses). De los 6 pacientes trasplantados sólo dos se encuentran vivos y libres de enfermedad, los restantes tuvieron recaída y eventualmente fallecieron.

Este estudio concluye, que a pesar del tratamiento combinado con QT y transplante autologo, la supervivencia continúa siendo pobre y es necesario realizar más estudios para evaluar el papel del transplante.<sup>23</sup>

### **III PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

**¿Cuáles son los resultados del tratamiento en los pacientes con Tumor Teratoide Rabdoide Atípico Maligno en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?**

### **IV JUSTIFICACIÓN**

A pesar de tener ya un conocimiento de esta neoplasia, todavía el tratamiento actual para el TTRAM no está completamente establecido.

Desde que se describió por primera vez el TTRAM en los años ochenta, el tratamiento ha ido cambiando en nuestro hospital.

No se ha realizado un análisis completo de los resultados obtenidos con la terapéutica multimodal empleada en este grupo de pacientes (cirugía, quimioterapia y radioterapia).

Esta revisión pretende conocer los resultados obtenidos con los diferentes esquemas de tratamiento empleados a lo largo del tiempo dentro de nuestro hospital

### **V OBJETIVOS**

#### **General.**

Conocer los resultados del tratamiento para el Tumor Teratoide Rabdoide Atípico Maligno en nuestro hospital, y así contar con información de referencia para la planeación de protocolos de estudio de este tumor en el futuro.

#### **Específicos:**

Determinar la frecuencia del TTRAM en el Hospital infantil de México, Federico Gómez.

Describir las características de presentación: cuadro clínico, hallazgos clínicos, hallazgos en estudios de imagen, hallazgos histopatológicos.

Calcular la supervivencia libre de evento y global,

Comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura internacional.

Describir las secuelas en los sobrevivientes.

## **VI DISEÑO DE ESTUDIO**

Serie de casos

## **VII MATERIAL Y MÉTODOS**

Se revisaron los registros del Departamento de Patología a partir de 1987 para identificar todos los casos diagnosticados como TTRAM.

Posteriormente se examinaron los expedientes clínicos de cada uno de estos casos para obtener la siguiente información:

- a) Datos demográficos: edad al diagnóstico y género
- b) Cuadro clínico, exploración física incluyendo exploración neurológica, Karnofsky en mayores de 3 años de edad y Lansky en menores de 3 años de edad.
- c) Evaluación preoperatoria con estudio de neuroimagen (Tomografía Computada o Resonancia Magnética de cráneo),
- d) Metástasis al diagnóstico: LCR positivo, reforzamiento meníngeo en RMN o metástasis en médula espinal
- e) Hallazgos histopatológicos incluyendo marcadores de inmunohistoquímica positivos
- f) Tratamiento
  - Cirugía: extensión de la resección (juicio radiológico)
  - Quimioterapia pre y post radiación ((medicamentos, dosis, número de ciclos)
  - Radioterapia (fecha de inicio, volumen, dosis por fracción)
- g) Toxicidad a quimioterapia: de acuerdo con los criterios de toxicidad de la OMS (ver anexo) fecha del último contacto, fecha del fallecimiento, causas del fallecimiento que se encuentran referidas en el certificado de defunción
- h) Respuesta a tratamiento: tamaño del tumor después de quimioterapia prerradiación y después de radioterapia en caso de haberla usado
- f) Condición del paciente al momento del estudio: vivo con enfermedad, muerto con enfermedad, vivo libre de enfermedad, muerto sin enfermedad, abandono del tratamiento en caso de haberse presentado (especificando a cuantos meses del diagnóstico y en que condición),

Los datos fueron capturados en una hoja de recolección de datos y vaciados en una hoja de cálculo de excell.

El análisis de supervivencia se hizo por el método de Kaplan Meier empleando el programa SPSS versión 15.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- 1.-Diagnóstico de **TTRAM** por patología
- 2.-Edad 0 a 18 años
- 3.-Cualquier género
- 4.-Ningún tratamiento oncológico previo.
- 5.-Contar con expediente clínico completo

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- 1.-Tumor rabdoide en SNC con primario en otro sitio (renal o extrarrenal).

## **VARIABLES**

- Demográficas: edad, sexo
- Presentación clínica
- Características de neuroimagen al diagnóstico
- Condición del tumor al diagnóstico: localización, tamaño, presencia de metástasis
- Resección quirúrgica del tumor: total, subtotal, parcial y biopsia (por imagen)
- Respuesta a tratamiento (quimioterapia y radioterapia): completa, parcial, enfermedad estable, progresión
- Toxicidad a quimioterapia: de acuerdo con los criterios de toxicidad de la OMS
- Supervivencia libre de progresión
- Supervivencia global
- Secuelas

## **VIII ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Estadística descriptiva, utilizando frecuencias simples, porcentajes, medias, medianas y rangos de las variables estudiadas.

## **IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Dada la naturaleza de este estudio retrospectiva, no hay consideraciones éticas que hacer.

## **X RESULTADOS.**

Se revisaron los registros del Departamento de Patología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de enero de 1987 a diciembre de 2010, encontrando un total de 24 pacientes con el diagnóstico de TTRAM.

De los 24 casos, 11 (45.8%) fueron masculinos y 13 (54.1%) femeninos (relación M:F=0.84:1), la mediana de edad al diagnóstico fue de 20 meses (rango 2 meses a 13 años).

La localización fue fosa posterior en 11 pacientes (45.83%), región temporoparietal derecha en 3 (12.5%) e izquierda en 3 (12.5%), tallo cerebral en 3 casos (12.5%), región frontoparietal izquierda en 2 (8.33%), tálamo en uno (4.16%), y región occipitoparietal izquierda en (4.16%).

La tabla 1 muestra las características generales de los 24 pacientes analizados.

En lo que respecta al cuadro clínico hubo diferencias en relación a la edad.

Quince pacientes (62.5%) eran lactantes y los padres consultaron por crisis convulsivas en 7 casos (46.6%), vómito en 6 (40%), irritabilidad manifestada por llanto persistente en 9 casos (60%), ataque al estado general caracterizado por astenia, adinamia e hiporexia en 6 pacientes (40%) y alteraciones en la marcha en un caso (6.6%).

Ocho pacientes (33.3%) eran preescolares y escolares y los padres consultaron por cefalea en 5 casos (20.8%), vómito en 6 (25%), ataque al estado general en 2 (8.3%) y alteraciones en la marcha en 3 casos (12.5%)

Sólo hubo un paciente adolescente (4.16%) y los síntomas fueron cefalea, vómito y alteraciones visuales.

Los hallazgos a exploración física fueron los siguientes:

- Afección a pares craneales en 10 casos (41.6%), de los cuales, los más afectados fueron III par craneal en 5 casos (50%), VII par craneal en 3 casos (30%) y VI par craneal en dos casos (20%).

- Fontanela abombada 3 casos (42.8%)
- Babinski positivo en 4 pacientes (57.1%).
- Signos de hipertensión intracraneal en 3 casos con edema de papila en todos.
- Disminución en la fuerza muscular en 6 casos (25%).
- Incremento de los reflejos osteotendinosos en 3 (12.5%)
- Hemiparesia en 3 casos (12.5%).

## **Diagnóstico**

### **Radiológico**

La evaluación diagnóstica inicial incluyó Tomografía computada de cráneo en 20 pacientes (91.6%) y a partir del año 2002 se introdujo la Resonancia Magnética (RM) en nuestro hospital y se realizó este estudio en 5 pacientes (20.8%), y ambos en uno (4.1%).

### **Histológico**

En los 24 casos el diagnóstico se estableció mediante estudio histopatológico.

Los hallazgos descritos en este grupo de pacientes en general fueron los siguientes: células tumorales malignas que forman nidos, agrupadas de manera perivascular, zonas sólidas separadas por estroma fibrovascular primitivo, núcleos pleomórficos, hipercromáticos, algunos de gran tamaño, nucleolos prominentes, citoplasma poco definido, de cantidad variable (escaso a abundante), eosinofílico; formación de rosetas o pseudo rosetas, con áreas de necrosis.

Todos los casos contaban con marcadores de inmunohistoquímica, 17 casos (70.8%) expresaron Vimentina, 13 casos (54.1%) Antígeno Epitelial de Membrana (EMA), 11 casos (45.8%) Citoqueratina, 8 casos (33.3%) Proteína S-100, 8 casos (33.3%), enolasa neuronal específica (ENE), 6 casos (25%) Actina, 1 caso Desmina (4.1%).

Se realizó punción lumbar con toma de líquido cefalorraquídeo (LCR) en 21 casos (87.5%), encontrando LCR positivo en 4.

Se documentaron metástasis en 10 pacientes (41.6%), 4 (16.6%) tuvieron LCR positivo y 6 (25%) presentaron diseminación a médula espinal (evidenciada por estudio de imagen).

En ningún caso se realizaron estudios de citogenética ni se llevó a cabo la identificación de este gen INI1.

## **Tratamiento.**

Se realizó cirugía inicial en todos los casos, que fue sólo biopsia en 8 pacientes (33.3%) resección parcial en 14 (58.3%) y total en 2 (8.33%).

En cuanto al tratamiento postoperatorio, 8 (33.3%) casos no recibieron terapia adicional, en 2 casos debido a muerte durante la cirugía (hemorragia transoperatoria), en 6 casos el deceso ocurrió en las primeras semanas posteriores al evento quirúrgico por complicaciones de tipo infecciosas en 2 casos y neurológicas en 4 casos, mencionándose en el certificado de defunción probable enclavamiento de la amígdala cerebelosa en un paciente (20%), y disfunción del tallo cerebral en 3 (80%)

Dieciséis pacientes (66.6%) recibieron quimioterapia postoperatoria. El esquema de tratamiento varió a lo largo del tiempo:

De 1987 a 1990 se trataron dos pacientes (casos 1 y 3) el esquema de quimioterapia administrado consistió en Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>/dosis, (días 1 y 8), Carmustina (BCNU) 75 mg/m<sup>2</sup>/dosis en el día 1, Procarbazona 50mg/m<sup>2</sup>dosis en el día 1 y 7. Cada ciclo era administrado con intervalo de seis semanas, quimioterapia intratecal con metotrexate e hidrocortisona dos veces por semana en cada ciclo. El paciente 1 recibió además radioterapia con 55 Gy (20 Gy a sitio primario) y 35 Gy a médula espinal por metástasis al momento del diagnóstico, posteriormente recibió QT con el mismo esquema por 3 ciclos más.

De 1991 al año 2000 se trató un paciente (caso 4), el esquema de quimioterapia incluyó Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>/dosis semanal por 3, Actinomicina D 500 mcgr/m<sup>2</sup>/dosis los días 1-5, Ciclofosfamida 2,200mg/m<sup>2</sup>/dosis el día 1, con mesna al 100% de la dosis de la ciclofosfamida (esquema VAC), el paciente recibió radioterapia a dosis total 50 Gy (20 Gy a sitio primario) y espinal 30 Gy a médula por metástasis al diagnóstico posteriormente recibió QT con el mismo esquema por un ciclo más.

De 2001 a 2004 se trataron 5 pacientes (casos 6, 7, 8, 9 y 11) con Ifosfamida 1,800 mg/m<sup>2</sup>/dosis los días 1-5, Carboplatino 400mg/m<sup>2</sup>/dosis los días 1 y 2 y Etoposido 200mg/m<sup>2</sup>/dosis los días 1-5 (esquema ICE). El caso 6 recibió además radioterapia en dosis total de 55 Gy (20 Gy a sitio primario) y 35 Gy a médula espinal por metástasis al diagnóstico posteriormente se le administraron 4 ciclos más de QT con el mismo esquema.

De 2005 a 2009 se trataron 7 pacientes (casos 13, 14, 16, 17, 18, 19 y 21), con Ciclofosfamida 2,200 mg/m<sup>2</sup>/dosis, con mesna al 100% de la dosis de la ciclofosfamida en el día 1, Carboplatino 450mg/m<sup>2</sup>/dosis los días 1 y 2, y Etoposido 200mg/m<sup>2</sup>/dosis los días 1-3 (esquema CCE)

El caso 16 recibió 3 ciclos con CCE, radioterapia 55 Gy (20 Gy a sitio primario) y 35 a médula espinal por metástasis al diagnóstico.

El caso 17 inicialmente recibió 4 ciclos con CCE, y radioterapia 61.2 Gy dosis total, posteriormente dos ciclos más de QT con Vincristina 1.5mg/m<sup>2</sup>/dosis semanal por 2, Cisplatino 70mg/m<sup>2</sup>/dosis día 1, Actinomicina D 45mcgr/kg/dosis en el día 1, Doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/dosis, días 1-3 , quimioterapia intratecal con metotrexate 8mg, administrado dos veces por semana 4 dosis por cada ciclo, con base en un protocolo del grupo alemán.

De octubre de 2009 a febrero 2010 se trató un paciente (caso 22). Inicialmente con esquema a base de Doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>/dosis los días 1-3, Actinomicina D 45 mcgr/kg/dosis en el día 1, Cisplatino 70 mg./m<sup>2</sup>/dosis el día 1, Vincristina 1.5mg/m<sup>2</sup>/dosis semanal por 2, Quimioterapia intratecal: con Metotrexate dos veces por semana en total 4 dosis por ciclo. Dicho esquema se administró por tres ciclos, y posteriormente se le dio el esquema CCE debido a progresión.

### **Respuesta a tratamiento**

De los 16 pacientes que recibieron QT, en 12 se evaluó la respuesta a tratamiento con estudio de imagen, en 2 de ellos por TC y por RM en 10. Cuatro no fueron evaluados debido a que solo recibieron un ciclo.

De los dos pacientes tratados de 1987 a 1990, el caso1 recibió radioterapia, después de a la resección parcial del tumor y se le administraron 3 ciclos de QT, documentándose progresión de la enfermedad. El paciente abandonó el tratamiento a los 11 meses del diagnóstico.

En el caso 3, se obtuvo resección completa del tumor y recibió tratamiento con 7 ciclos de quimioterapia en total, documentando respuesta completa después del 4° ciclo. Esta paciente continua viva, libre de enfermedad a 231 meses. La paciente se encuentra actualmente con severas limitaciones físicas y cognitivas, no camina ni habla y es dependiente de un cuidador.

En el paciente tratado de 1991 al año 2000 (caso 4), se realizó resección parcial y posteriormente se le dio un ciclo de quimioterapia y radioterapia. La respuesta se evaluó por imagen documentando respuesta parcial, por lo que se continuó el tratamiento con QT, dándose un ciclo más. Este paciente abandono tratamiento a los 10 meses del diagnostico, con enfermedad estable.

De los 5 casos tratados de 2001 a 2004, en el caso 6 se realizó resección parcial y recibió cuatro ciclos de quimioterapia, posteriormente RT obteniendo respuesta completa después de radioterapia y se le dieron 5 ciclos más de QT. El paciente se mantuvo en remisión completa por 14 meses, pero presentó recaída a sitio primario, abandonando tratamiento a 18 meses del diagnostico.

En los casos 7 y 8 se realizó resección parcial, los pacientes recibieron de 1 a 3 ciclos de quimioterapia y todos fallecieron por disfunción de tallo cerebral, de 1 a 2 meses después del diagnóstico.

En el paciente 9 se logró resección completa del tumor y se dieron 3 ciclos de QT, obteniendo respuesta parcial, sin embargo hubo abandono tratamiento a los 4 meses del diagnóstico con enfermedad estable.

El caso 11 recibió dos ciclos de quimioterapia después de la resección parcial, pero presentó progresión de la enfermedad, falleciendo por esta causa a los 4 meses del diagnóstico.

De los 7 pacientes tratados de 2005 a 2009, en los casos 13 y 14 se obtuvo resección parcial del tumor, ambos recibieron un ciclo de quimioterapia; el primero falleció por choque séptico y el segundo por disfunción de tallo cerebral después del primer ciclo y antes de poder evaluar la respuesta.

En el caso 16 posterior se realizó resección parcial del tumor, recibió quimioterapia por 3 ciclos, posteriormente radioterapia, documentando respuesta parcial después de RT. Se dieron 4 ciclos más de QT, obteniendo respuesta completa; el paciente se encuentra vivo, libre de enfermedad en un seguimiento de 96 meses

En los casos 17, 18, 19 y 21 se obtuvo resección parcial y se administraron de 2 a 4 ciclos quimioterapia obteniendo respuesta parcial en todos ellos, el paciente 17 recibió también radioterapia. Todos mostraron progresión de la enfermedad y fallecieron por esta causa a de 6 a 19 meses después del diagnóstico.

En el paciente tratado de octubre 2009 a febrero del 2010 se realizó únicamente biopsia y se le administraron tres ciclos de QT, obteniendo respuesta parcial, por lo que se cambió el esquema de QT y se dieron dos ciclos más, a pesar de los cuales presentó progresión de la enfermedad y abandono tratamiento a los 9 meses del diagnóstico.

### **Toxicidad**

Con el esquema de quimioterapia empleado de 1987 a 1990, se administraron 10 ciclos a dos pacientes. Hubo dos eventos de toxicidad hematológica y 2 de infección grado 4.

Del esquema VAC se administraron 2 ciclos a un paciente. Se presentó un evento de toxicidad hematológica grado 3 y una infección grado 4.

El esquema ICE se administró a 5 pacientes por un total de 18 ciclos, hubo 4 eventos de toxicidad hematológica dos de ellos grado 3 y dos grado 4, y 4 eventos de infección grado 4.

Del esquema CCE se administraron 21 ciclos a 7 pacientes, ocurrió una muerte por choque séptico. Hubo 7 eventos de toxicidad hematológica e infecciosa grado 4.

El esquema de quimioterapia basado en el protocolo alemán se administró a dos pacientes en un total de 5 ciclos, hubo un evento de toxicidad hematológica grado 4 y una infección grado 4.

### **Supervivencia**

La Supervivencia global para el grupo de 24 pacientes fue de 8.3% (Figura 1), con una supervivencia media de 24.8 meses

**Tabla 1. Características generales de 24 pacientes con diagnóstico de tumor Teratoide Rabdoide Atípico Maligno tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1987 a 2010**

Paciente	Edad (meses)	Sexo	Localización	Resección quirúrgica	Tratamiento	Respuesta a Tratamiento	Estado actual
1	24	F	Temporoparietal izq.	RP(80%)	RT-QT	Progresión	MCE
2	14	F	Tallo cerebral	Biopsia	-	No determinada	MCE
3	156	F	Temporoparietal izq.	RC	QT	Completa	VLE
4	66	F	Occipitoparietal izq.	RP(80%)	QT-RT-QT	Parcial	ACE
5	14	M	Fosa posterior	Biopsia	-	No determinada	MCE
6	103	F	Fosa posterior	RP (90%)	QT-RT	Progresión	MCE
7	36	F	Temporoparietal der.	RP(40%)	QT	Parcial	MCE
8	6	M	Tálamo	Biopsia	QT	No determinada	MCE
9	56	F	Fosa posterior	RC	QT	Recaída	ACE
10	6	M	Fosa posterior	Biopsia	-	No determinada	MCE
11	15	F	Temporoparietal der.	RP(80%)	QT	Progresión	MCE
12	12	M	Fosa posterior	Biopsia	-	No determinada	MCE
13	2	M	Fosa posterior	RP(40%)	QT	No determinada	MCE
14	12	F	Fosa posterior	RP(40%)	QT	No determinada	MCE
15	4	M	Fosa posterior	RP(80%)	QT	No determinada	MCE
16	72	M	Fosa posterior	RP(95%)	QT+RT	Completa	VLE
17	18	M	Frontoparietal izq.	RP(80%)	QT-RT-QT	Progresión	MCE
18	15	F	Temporoparietal der.	RP(40%)	QT	Progresión	MCE
19	8	F	Fosa posterior	RP(70%)	QT	Progresión	MCE
20	36	F	Tallo cerebral	Biopsia	-	No determinada	MCE
21	10	F	Fosa posterior.	RP(60%)	QT	Progresión	ACE
22	43	M	Temporoparietal izq.	Biopsia	QT	Progresión	MCE
23	22	M	Tallo cerebral	RP (50%)	-	No determinada	MCE
24	40	M	Frontotemporal izq.	Biopsia	-	No determinada	MCE

**QT: quimioterapia RT: Radioterapia Cirugía RC: Resección completa, RP resección parcial S/N: Sin tratamiento VLE: vivo libre de enfermedad, VCE: vivo con enfermedad, MLE: muerto sin enfermedad, MCE: muerto con enfermedad, ACE: abandono con enfermedad**

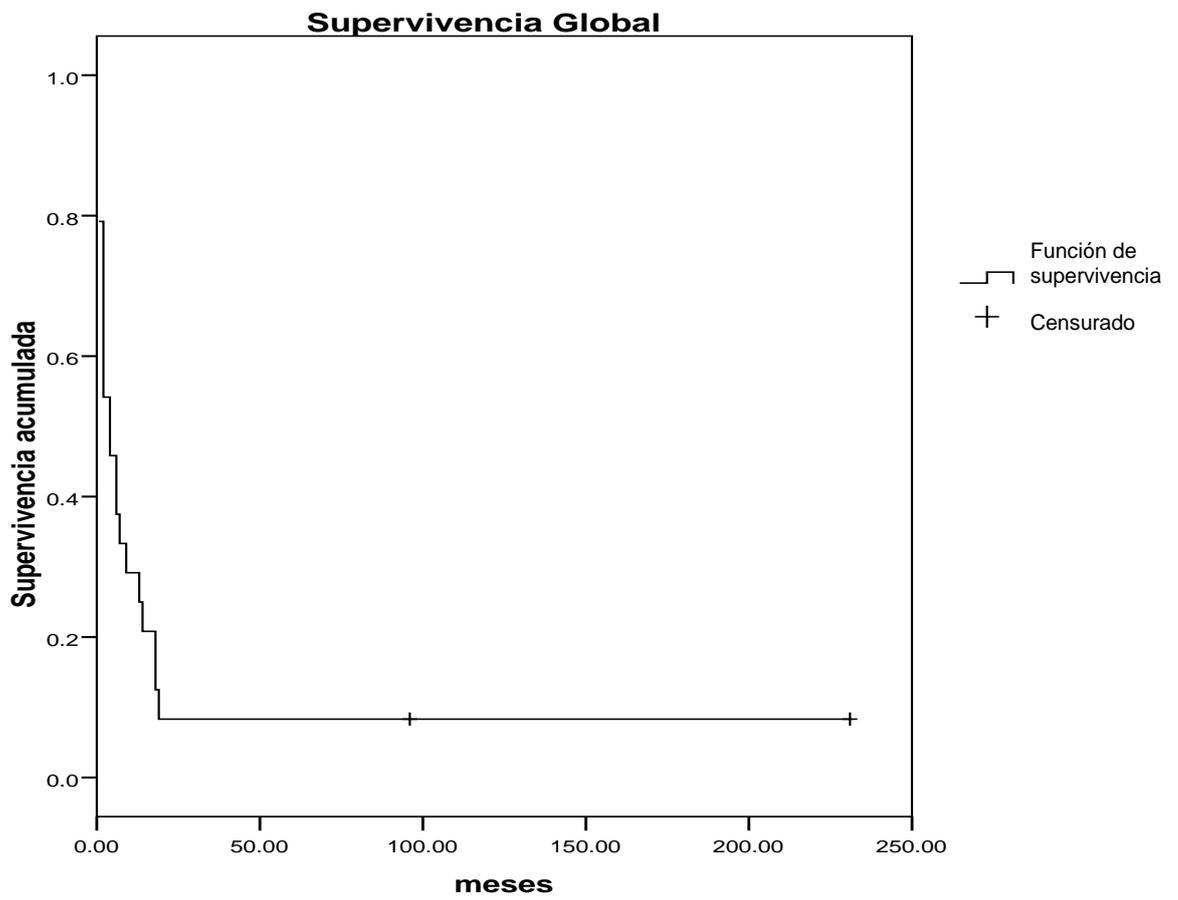


Figura 1. Supervivencia Global en 24 pacientes con diagnóstico de Tumor Teratoide Rabdoide Atípico Maligno

## **XI. Discusión.**

El tumor Teratoide Rabdoide Atípico Maligno fue descrito por primera vez como una entidad clínica en 1987, y los casos anteriores a este año fueron catalogados erróneamente como meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo o carcinoma de plexos coroides.<sup>3</sup>

En nuestro hospital, el primer caso de TTRAM fue diagnosticado precisamente en 1987, poco tiempo después de la primera descripción de este tumor, y a partir de esta fecha inicia nuestro registro y análisis de casos.

La incidencia exacta del TTRAM es difícil de determinar, ya que es una neoplasia de presentación rara en niños, que por lo general acontece en 1 al 2 % de todos los tumores de SNC en la edad pediátrica. En nuestro hospital se diagnosticaron 24 casos en 24 años (1 caso en promedio por año).

Se trata de una neoplasia predominantemente de lactantes, que ocurre con mayor frecuencia en niños menores de dos años de edad, lo que coincide con los hallazgos de nuestra serie en que 62% de los pacientes fueron lactantes.

No hay un tratamiento estándar establecido para el TTRAM, pues ninguno de los esquemas hasta ahora probados ha resultado en un incremento significativo en la supervivencia. Los esquemas empleados en nuestra institución se basaron en esquemas para Meduloblastoma y Rabdomiosarcoma y aunque no hubo realmente grandes diferencias en los resultados entre los distintos esquemas y tampoco es posible establecer diferencias significativas en cuanto a toxicidad. Los esquemas ICE y CCE fueron los más empleados y si bien hubo una muerte por choque séptico con el 2° esquema, hay que tomar en cuenta que se trataba de un lactante de 2 meses de edad (el menor de toda la serie). La proporción de eventos adversos graves fue semejante en todos los esquemas.

Los dos pacientes que sobrevivieron fueron tratados con esquemas muy diferentes. Lo común en ambos casos fue la edad mayor de tres años, una resección amplia y el empleo de radioterapia, que son tres de los factores que parecen mejorar las posibilidades de supervivencia.

Hay que destacar que casi la mitad (41.5%) de los pacientes tuvieron enfermedad metastásica, cifra significativamente superior al 25% reportado en la mayoría de las series y dado que este es uno de los factores pronósticos que más impactan adversamente el resultado, es de esperarse la baja tasa de supervivencia obtenida.

Los resultados de nuestro hospital en el tratamiento del TTRAM se encuentran en el rango de lo reportado en la literatura internacional. Las mejores cifras reportadas son las del protocolo CCG-9921, con una supervivencia global a 5 años de 29+-9%, pero la mayoría de las series reportan tasas del 4-20%.

## **Conclusiones:**

1.- El TTRAM es una neoplasia rara, que se presenta predominantemente en lactantes, tiene un comportamiento clínico muy agresivo y pronóstico muy pobre.

2- A pesar de que no esta establecido aún el régimen idóneo de quimioterapia, hay evidencia de que se trata de una neoplasia quimiosensible y el uso de quimioterapia combinada ofrece beneficios al menos en tiempo de supervivencia a los pacientes con TTRAM

6- La extensión de la resección y la edad y la enfermedad metastásica son los factores pronósticos más importantes.

7.- El empleo de radioterapia si parece tener un beneficio en las posibilidades de supervivencia de los pacientes con TTRAM.

8. El TTRAM es una neoplasia de la que se sabe muy poco y dada su rareza, es necesaria la realización de estudios cooperativos que permitan conocer más acerca de su biología y de esta manera poder implementar estrategias de tratamiento que mejoren la supervivencia de estos pacientes.

## **XII. REFERENCIAS.**

1. Smith MA, Gumeay JG, Linet M, et al: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000.
2. Beckwith JB, Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms' tumors: Results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 41:1937-1948, 1978
3. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA, et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg* 85 (1): 56-65, 1996.
4. Rorke LB. and Packer RJ. Brain Tumors in Children. *Arch Neurol* 1999;56:421-425.
5. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 61 (3): 215-25; discussion 226-9, 2002.
6. Reinhardt D, Behnke-Mursch J, Weiss E, et al: Rhabdoid tumors of the central nervous system. *Childs Nerv Syst* 16:228-234, 2000
7. Tan L, Zhang F, Biegel JA., et al. Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors. *Neuro-Oncology* 1, 139-151, April 1999
8. Dagar V., Wo CS., Ashley DM., et al. Rapid detection of SMARCB1 sequence variation using high resolution melting. *BMC Cancer* 2009, 9:437 doi:10.1186/1471-2407-9-437
9. Alarcon-Vargas D, Zhang Z, Agarwal B, et al. Targeting cyclin D1, a downstream effector of INI1/hSNF5, in rhabdoid tumors. *Oncogene* 2006;25:722-734
10. Jackson EM and Biegel JA. The role of SMARCB1/INI1 in development of rhabdoid tumor. *Cancer Biol Ther.* 2009 March ; 8(5): 412-416.
11. Morgenstern DA, Gibson S, Brown T, et al. Clinical and pathological features of paediatric malignant rhabdoid tumours. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Jan;54(1):29-34
12. Anil V. and Parwani, E. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Brain: Cytopathologic Characteristics and Differential Diagnosis. *Cancer (Cancer Cytopathology)* April 25, 2005 / Volume 105 / Number 2.
13. Arslanoglu A, Aygun N, Deapak T, et al. Imaging Findings of CNS Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors. *J Neuroradiol* 25:476-480, March 2004.
14. McDonald TJ, Rood BR, Santi MR, et al. Advances in the diagnosis, Molecular Genetics, and treatment of pediatric Embryonal CNS tumors. *The Oncologist*; 2003;8:174-186.

15. Bison B, Dannemann-SE, et al: CT and MR imaging in atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system. *Neuroradiology*. 2008 May;50(5):447-52
16. Cohen BH, Packer RJ, Siegel Kr, et al: Brain tumors in children : Treatment, survival and long-term prognosis. *Pediatr Neurosurg* 19:171-179, 1993.
17. Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, et al. Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: Results of Therapy in Children enrolled in a Registry. *J Clin Oncol* 22:2877-2884, 2004
18. Olson TA, Bayar E, Kosnik E, et al.: Successful treatment of disseminated central nervous system malignant rhabdoid tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 17 (1): 71-5, 1995
- 19 Russell JG, Sposto R, Jennings M, et al. Multiagent Chemotherapy and Deferred Radiotherapy in Infants With Malignant Brain Tumors: A Report From the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 23:7621-7631. 2005
20. Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S, et al: Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors (ATRT): Improved Survival in Children 3 Years of Age and Older With Radiation Therapy and High-Dose Alkylator-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 23:1491-1499. 2005
21. Chen YW, Wong TT, Ho DM., et al: Impact of radiotherapy for pediatric CNS atypical teratoid/rhabdoid tumor (single institute experience). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1038-43.
22. Squire SE, Chan MD, Marcus Kj., et al Atypical teratoid/rhabdoid tumor: the controversy behind radiation therapy. . *Neurooncol*, 2007 Jan ; 81(1):97-111.
23. Nicolaides T, Tihan, Horn B., et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous. *J Neurooncology* 2010 May; 98(1):117-23.

⋮

### **XIII ANEXOS**

#### **Extensión de la Resección-Juicio Quirúrgico**

**S1:** Resección total, sin residual reconocible

**S2:** Tumor residual con tamaño menor a 1.5 cc, posible invasión localizada

**S3:** Tumor residual de más de 1.5cc

**S4:** Biopsia

#### **Extensión de la Resección-Juicio Radiológico**

**R1:** No hay tumor visible en TC. o RM posterior a cirugía temprana con o sin contraste

**R2:** Sólo reforzamiento periférico en el lecho quirúrgico (‘en aro’)

**R3:** Tumor residual de un tamaño medible (producto de dos dimensiones, ‘grosso’)

**R4:** Sin cambio significativo con respecto al tamaño preoperatorio del tumor (cambio mínimo)

#### **Categorías para definir la extensión de la resección**

<b>Categoría</b>	<b>Radiográfico</b>	<b>Quirúrgico</b>
I ‘total’(1)	Total-R1	Total-S1
II ‘casi total’(2)	Total o en aro-R1 o R2	Residual pequeño, posible Invasión localizada-S2
III ‘parcial’(2)	Residual grueso de un tamaño distinto al preo- peratorio-R3	Cualquier residual S2, S3 o S1
IV ‘biopsia’(1)	Mínimo cambio-R4	Biopsia-S4

1 se requiere que ambos criterios estén presentes

2 pueden o no coincidir los hallazgos radiológicos y quirúrgicos

**Escala de severidad de Karnofsky (para pacientes mayores de 3 años de edad)**

<b>%</b>	<b>Definición</b>
100	Normal, efectúa actividades sin ayuda .No hay evidencia de enfermedad
90	Es capaz de llevar una vida normal, presenta signos y síntomas de enfermedad
80	Realiza actividad normal sin esfuerzo, presenta signos y síntomas de enfermedad
70	Puede cuidar de si mismo, es incapaz de trabajar o efectuar una actividad normal
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de realizar su cuidado personal
50	Requiere asistencia considerable y cuidado médico frecuente. Aún es capaz de realizar su cuidado personal
40	Incapacitado, requiere asistencia y cuidado médico frecuente
30	Incapacitado, está indicado hospitalizar aunque no hay datos de muerte inminente
20	Paciente muy enfermo, es necesaria la hospitalización
10	Moribundo, progreso fatal rápido
0	Muerte

**Escala de juego de Lansky (para pacientes menores de 3 años de edad)**

<b>%</b>	<b>Definición</b>
100	Normal, completamente activo
90	Restricciones menores en actividad físicamente difícil
80	Activo, pero se cansa más rápidamente
70	Más restricción y menos tiempo dedicado al juego activo
60	Levantado, pero el juego activo es mínimo, se mantiene ocupado con actividades más tranquilas
50	Se viste, pero se acuesta gran parte del día; no hay juego activo; puede participar en todos los juegos y actividades tranquilas
40	Está en cama la mayor parte del tiempo; participa en actividades tranquilas
30	Encamado, necesita asistencia aún para juegos tranquilos
20	Frecuentemente dormido, el juego está enteramente limitado a actividades muy pasivas
10	No hay juego y no se levanta de la cama
0	Sin respuesta

**Toxicidad por quimioterapia de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud**

<b><u>Hematológica</u></b>	<b><u>Grado 0</u></b>	<b><u>Grado 1</u></b>	<b><u>Grado 2</u></b>	<b><u>Grado 3</u></b>	<b><u>Grado 4</u></b>
<b>Leucocitos</b>	> 4,000	3,000-3,900	2,000-2,900	1,000-1,900	< 1,000
<b>Plaquetas</b>		75,000-Normal	50,000-74,900	25,000-49,900	< 25,000
<b>Hemoglobina</b>		10-Normal	8.0-10	6.5-7.9	< 6.5
<b>Granulocitos</b>	> 2000	1500-1900	1000-1400	500-900	< 500
<b>Infección</b>	Ninguna	Leve, no requiere Tratamiento	Moderada, Antibióticos orales	Grave, antibióticos iv., antimicóticos u hospitalización.	Riesgo para La vida
<b>Gastrointestinal</b> <b><u>vómito</u></b>	Ninguno	Un episodio en 24 horas	2 a 5 episodios en 24 horas	6 a 10 episodios en 24 horas	> 10 episodios en 24 horas o que requiere Apoyo enteral
<b>Diarrea</b>	Ninguna	Incremento de 2 a 3 evacuaciones al día respecto a lo previo al tratamiento	Incremento de 4 a 6 evacuaciones al día	Incremento de 7 a 9 evacuaciones al día	Incremento de > 10 evacuaciones al día o diarrea sanguinolenta
<b>Estomatitis</b>	Ninguna	Ulceras o eritema, no dolorosas	Eritema, edema o ulceras dolorosas, pero puede comer	Eritema, edema o ulceras dolorosas y no puede comer	Requiere tratamiento parenteral o soporte enteral
<b>Hepática</b> <b><u>Bilirrubinas</u></b>	Normal		< 1.5 veces de los normal	1.5-3.0 veces de lo normal	> 3.0 veces de lo normal
<b><u>Transaminasas</u></b>	normal	< 2.5 veces de lo normal	2.6 a 5 veces lo normal	5.1 a 20 veces lo normal	> 20 veces lo normal

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA EL ESTUDIO :  
EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON TUMOR  
TERATOIDE RABDOIDE ATIPICO MALIGNO (TTRAM).**

**Registro:** \_\_\_\_\_

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**Edad al diagnóstico** (años y meses) \_\_\_\_\_

**Cuadro clínico:**

Exploración Física

Perímetro Cefálico  
Exploración neurológica

Karnofsky o Lansky (en menores de 3 años de edad)

**Evaluación preoperatoria** (neuroimagen)

Tc cráneo  o RM cráneo

Localización del tumor (Detallada, tomada de la descripción de la TAC, ver si fue localizado o si había metástasis y describir) :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Cirugía:**

Extensión de la resección (Juicio quirúrgico)

Completa Parcial Biopsia

Fecha :

¿ La resección primaria fue completa? Si  No

¿ Requirió de cirugías subsecuentes ? Si No ¿ cuáles ?

Extensión de la resección (Juicio Radiológico)

Tc cráneo

RM cráneo

Completa

parcial

Mínimo cambio

Categoría

I \_\_\_\_\_

II \_\_\_\_\_

III \_\_\_\_\_

IV \_\_\_\_\_

**Metástasis**

Hemisferios cerebrales leptomenínges (LCR positivo o  
reforzamiento meníngeo en RM) Médula espinal

**Hallazgos Histopatológicos**

Descripción :

Marcador	“X” si es positivo “-“ si es negativo “?” si es negativo
Antígeno epitelial de membrana (EMA)	
Citoqueratina	
Vimentina	
Actina	
Desmina	
Sinaptofisina	
S-100	
G FAP	
Alfa FP	
Monosomía 22	
SMA	
Otros:	

**Quimioterapia :**

Quimioterapia prerradiación

Si  No

Medicamentos dosis

Respuesta a QT prerradiación (del primario y metástasis)  
Al segundo ciclo

RC  RP  EE  EP

Al cuarto ciclo

RC  RP  EE  EP

**Radioterapia**

(fecha de inicio con día mes y año)

---

---

---

Volumen:

Dosis :

Fracciones:

Dosis por fracción:

Si había tumor medible antes de RT, evaluar respuesta

RC  RP  EE  EP

Esquema de quimioterapia adyuvante

Medicamentos, dosis cuántos ciclos y las fechas de cada ciclo

Si había tumor medible antes de QT adyuvante, evaluar respuesta

RC  RP  EE  EP

**Recaída**

A los cuantos meses del diagnóstico? y en que condición

---

---

**Toxicidad del tratamiento:**

Encerrar el efecto y ponerle fecha de la presentación del problema:

Nota: En caso de haber más de un mismo tipo de evento por paciente, anotar número de eventos y no sólo si lo presentó o no

**Fecha del último contacto a oncología** (día, mes y año)

---

---

**Fecha del fallecimiento:** (día mes y año)

---

---

**Causas del fallecimiento que se encuentran referidas en el certificado de defunción:**

---

---

**Condición actual:**

- Vivo sin enfermedad
- Vivo con enfermedad
- Muerto con enfermedad
- Muerto sin enfermedad

