

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACION DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD. HOSPITAL DE PEDIATÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL “SIGLO XXI”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA PEDIATRICA

**“Sobrevida en pacientes pediátricos con Gliomas de Tallo.
Experiencia de 25 años con 6 diferentes protocolos de
tratamiento”**

TESISTA:

NOMBRE: LILIANA GALLEGOS CRUZ
MATRICULA: 99230890
CARGO: MEDICO RESIDENTE DE 2º AÑO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DIRECCIÓN: AV. CUAUHEMOC 330, COL. DOCTORES, DISTRITO FEDERAL, MÉXICO
CORREO ELECTRÓNICO: liligallegos@outlook.com

TUTOR:

NOMBRE: ENRIQUE LOPEZ AGUILAR
MATRÍCULA: 5810701
CARGO: JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DIRECCIÓN: AV. CUAUHEMOC 330, COL. DOCTORES, DISTRITO FEDERAL, MÉXICO.
CORREO ELECTRÓNICO: onco_lab@yahoo.com.mx



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON GLIOMAS DE TALLO.
EXPERIENCIA DE 25 AÑOS CON 6 DIFERENTES PROTOCOLOS DE
TRATAMIENTO”**



**DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR
PRESIDENTE**



**DRA. CLAUDIA DIAZ PÉREZ
SECRETARIA**



**DRA. MARIANA ORTIZ AZPILCUETA
VOCAL**



**DR. MARCO ANTONIO RODRIGUEZ FLORIDO
VOCAL**

INDICE

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACION	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
PREGUNTA DE INVESTIGACION	10
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y METODOS	12
CRITERIOS DE INCLUSION	12
ANALISIS ESTADISTICO	14
VARIABLES	15
RECURSOS MATERIALES	16
ASPECTOS ETICOS	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFIA	26
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	30
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31

4. RESUMEN

Título: “Sobrevida en pacientes pediátricos con Gliomas de Tallo. Experiencia de 25 años con 6 diferentes protocolos de tratamiento”.

Introducción. Los tumores originados en el tronco cerebral representan alrededor del 10 - 25% de todos los tumores del SNC en los niños. Por neuroimagen diferencian dos grandes grupos: los tumores intrínsecos y los focales. Los primeros, infiltran difusamente el bulbo protuberancia, los focales en el mesencéfalo y expandirse de forma exofítica fuera del tronco, o ubicarse en la unión bulbo-medular. Los síntomas dependen de la ubicación de la lesión, con combinaciones de parálisis de nervios craneales, signos de afectación de vías largas y ataxia. Tratamiento: La cirugía es el factor más importante pero a menudo no es factible técnicas como la microcirugía endoscópica asistida muestran buenos resultados, sin embargo la mayoría son difusos y la radioterapia sigue siendo la piedra angular para el tratamiento de estos tumores. La sobrevida es de 10-20% a 2 años. Se han utilizado diferentes esquemas de quimioterapia sin incremento en la sobrevida, presentamos la experiencia con 6 protocolos de tratamiento.

Objetivo: Conocer la sobrevida global en pacientes con diagnóstico de Tumor de tallo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI entre 1990 y 2015.

Material y Métodos: Estudio de cohortes retrospectiva, durante el periodo comprendido de enero de 1990 a diciembre de 2015, donde se compararon los esquemas: 1. RT 54cGy mas BCNU 120mg/m²/VCR 2mg/m² cada 6 semanas/ procarbacin 100mg/m² por 14 días, 2. ICE: 1, 2 y 3 días cada 28 días por 4 cursos seguido de RT 54cGy y 4 cursos más de ICE, 3. Carboplatino 400mg/m² y VCR 2mg/m² días 1 y 14 más fluvastatina 8mg/kg días 1-14, cada 4 semanas por 4 cursos y posteriormente RT 54cGy, 4. ICE mas temozolamida 200mg/m²SC x 5 días cada 4 semanas, 5. ICE mas temozolamida 200mg/m²SC x 5 días cada 4 semanas, 6. ICE/ temozolamida mas cada 28 días más RT concomitante a 54cGy.

Resultados: Se incluyeron 101 pacientes. La sobrevida con Nitrosureas a 144 meses de 7.6% IC 95% (5.300 – 43.469), con ICE a 144 meses de 10.5% IC 95% (4.399-41.811) con carboplatino-VCR-fluvastatina a 120 meses de 15.38% IC 95% (1.548-46.145), con ICE-TMZ a 123 meses de 25% IC (0.000-84.607), con quimioterapia metronómica a 60 meses de 38.4% IC 95% (16.126-42.643), con ICE/TMZ/RT a 36 meses de 15.4% IC 95% (4.370-34.501).

Conclusión: La quimioterapia metronómica ofrece mejor sobrevida en los pacientes de glioma de tallo. Aunque los resultados iniciales con la quimioterapia metronómica son notables, el número de pacientes es pequeño por lo que se necesita incrementar el tamaño de la muestra con el fin de llegar a conclusiones definitivas.

1. ANTECEDENTES

Los tumores del sistema nervioso central en México ocupan el tercer lugar de las neoplasias malignas en niños. Se estima que anualmente ocurren 17 casos por millón en menores de 15 años lo que representa aproximadamente 560 nuevos casos por año ^[1].

El término tumor de tronco cerebral no describe a un solo tipo de tumor, sino a una variedad de neoplasias de origen glial que aparecen en el tronco encefálico.

En 1996 en México, Rivera y cols reportaron que los tumores del sistema nervioso central ocupaban el tercer lugar de todas las neoplasias malignas, con una incidencia de 2.5 casos por 100 mil niños menores de 15 años/año ⁽²⁾. De acuerdo a lo reportado en la literatura, la incidencia global de tumores de tallo es de un 10-25% de los tumores del sistema nervioso en el niño, y un 20 al 25% de los tumores infratentoriales. La media de edad al diagnóstico fue de 7 a 9 años, sin clara predilección por ningún sexo ⁽³⁾.

En 1969 Matson definía a estos tumores como “malignos independientemente de su histología, ya que su propia localización los convierte en inoperables”. Sin embargo, coincidiendo con la aparición de técnicas de neuroimagen modernas, especialmente la resonancia magnética (RM), se ha producido un avance significativo en las dos últimas décadas en la percepción de estas lesiones. En 1985, Epstein formuló una clasificación basada en el patrón de crecimiento observado en los estudios de resonancia magnética (RMN), dicha clasificación divide las lesiones en focales, difusas y cervicobulbares ^(4,5). Se consideran focales, las lesiones circunscriptas de menos de 2 cm. de diámetro sin edema asociado. Un tumor difuso es aquél con un gran componente hipodenso con o sin lesión focal. Los tumores cervicobulbares comprometen los dos tercios inferiores del bulbo y los segmentos rostrales de la médula espinal. Poco más tarde, Hoffman describió la categoría de tumores dorsales exofíticos, los cuales tenían su origen dorsalmente en el bulbo, pero que presentaban un crecimiento exofítico hacia el cuarto ventrículo. En el 2001 Guillamo y cols. clasificaron estos tumores en pacientes pediátricos como: Difuso Intrínseco y Gliomas focales, que es la clasificación que se usa hasta la actualidad ⁽⁶⁾.

Tumores difusos.

Los tumores difusos constituyen el grupo más numeroso englobando un 75- 80% del total (7). Aunque existen casos puntuales en otras localizaciones, el 9% tiene su epicentro en la protuberancia. La presentación clínica más habitual es la rápida aparición de ataxia, alteraciones piramidales y afectación de los pares craneales VI y VII (8). Fisher y cols. encuentran una asociación estadísticamente significativa entre afectación inicio del VI par y tumor difuso (9). Asimismo, la corta duración de los síntomas (2-6 meses) guarda una estrecha relación con esta entidad (10,11).

La mayoría de los autores coinciden en la malignidad histológica de estos tumores, con zonas heterogéneas que abarcan el espectro de los astrocitomas fibrilares (grado II, III y /vi de la OMS). La tendencia al cambio anaplasicos de tumores difusos con histología inicial de bajo grado (II OMS) ha sido reflejada en series de autopsias, donde la inmensa mayoría de las lesiones muestran alto grado.

Hoy en día, salvo excepciones, se recomienda obviar la biopsia si la clínica y la neuroimagen son claramente sugerentes de tumor difuso infiltrante.

La resección microquirúrgica no ha demostrado beneficio, por lo que actualmente el tratamiento aceptado

Las expectativas de mejoría y supervivencia no superan los 6-7 meses y 12 meses respectivamente.

Tumores focales

Los tumores focales constituyen entre un 20-25% del total de tumores de tronco infantiles, aproximadamente un 50% de ellos se ubican en región tectal y periacueductal, correspondiendo al 50%, restante al área del tegmentum y los pedúnculos cerebrales, la edad media del diagnóstico es superior a la de los tumores difusos, oscilando en torno a los 10 años. Los tumores tectales dan lugar a manifestaciones relacionadas con la hidrocefalia obstructiva que suelen provocar. Aunque el tipo histológico predominantemente varía según las series examinadas, en general se acepta un carácter benigno, correspondiendo la mayoría de las lesiones a astrocitomas pilocítico, fibrilares de bajo grado o gangliogliomas. En los pacientes con neurofibromatosis tipo I el origen parece ser hamartomatoso. Los tumores anaplasicos son mucho más infrecuentes y muestran predilección por aérea del tegmentum.

La aparición de tumores focales en la protuberancia es mucho menos frecuente que en las regiones polares del tronco encefálico. Generalmente debutan con síntomas aislados de paresia facial, hipoacusia sensorial o hemiparesia pura. Los

tumores neuroectodermicos primitivos (PNET) suelen aparecer como lesiones circunscritas del puente, se recomienda tener en cuenta esta última posibilidad en niños menores de tres años con lesiones focales no captantes en la protuberancia asociados a diseminación leptomeíngea y/o hidrocefalia al diagnóstico (12).

Los tumores focales en la región bulbar representan el 20% del total de tumores de tronco, la edad del diagnóstico ronda los 6-7 años, la patología predominantemente es de bajo grado, incluyendo astrocitomas pilocíticos, fibrilares y gangliogliomas. La benignidad histológica favorece una presentación insidiosa con un intervalo previo al diagnóstico en torno a los 2 años. Los niños portadores de tumores focales bulbares acarrearán una historia de náuseas y vómitos, ataxia, disfagia, síncope, abolición del reflejo de estornudo o patrones respiratorios irregulares del sueño. La presencia de torticolis no es infrecuente y parece guardar relación con descenso amigdalario.

En cuanto al tratamiento la cirugía es el factor más importante pero a menudo no es factible. Nuevas técnicas quirúrgicas tales como la microcirugía endoscópica asistida muestran buenos resultados, la mayoría de los gliomas del tronco encefálico son difusos, por lo tanto, la radioterapia sigue siendo la piedra angular para el tratamiento de estos tumores y aunque alivia rápidamente los síntomas no ha mostrado un aumento significativo de la tasa de supervivencia y en el intento de mejorar estos resultados recientes investigaciones han tratado nuevas estrategias de radioterapia como la radioterapia hipofraccionada radical, concluyendo que si bien es factible y no se asocia a toxicidad severa, no mejora la supervivencia (14).

A partir de fines de la década de los 90's, con la introducción de la quimioterapia neoadyuvante con esquema ICE la supervivencia se vio discretamente incrementada, lo cual sin duda fue un paso importante en el tratamiento de estos pacientes ya que al administrar la quimioterapia de esta forma se obtiene: la reducción tumoral con lo que logramos mejoría de los síntomas y signos del paciente, además de radiosensibilizar y así incrementar la dosis de la radioterapia.

Por otra parte, se determinó que el carboplatino es una pieza fundamental para el tratamiento de este tipo de tumores, ya que además de la sinergia con las otras drogas, en estudios in vitro se ha logrado demostrar que tiene un efecto

radiosensibilizante, por lo tanto es un medicamento eficaz que forma parte del beneficio de la quimioterapia previa, durante y después de la radiación.

Numerosos protocolos con diferentes drogas de quimioterapia combinadas con radioterapia se han probado a nivel mundial, pero no ha mejorado la sobrevida de los pacientes con tumor de tallo cerebral, sólo se obtiene un tratamiento paliativo con mejoría transitoria sin poder incrementar más la sobrevida a largo plazo. Se han utilizado diversas modalidades con dosis hiperfraccionadas sin embargo, en estudios cooperativos no se ha demostrado mayor beneficio ^(15,16).

En cuanto a la quimioterapia (QT), es a partir de la década de los 80' en la que se establecen los protocolos internacionales de grupos cooperativos para el tratamiento de niños con Tumores del Sistema Nervioso Central. En un estudio realizado por el POG (Pediatric Oncology Group), se administró carboplatino a los pacientes con astrocitoma de tallo cerebral, se demostró que dichos medicamentos favorecieron una enfermedad clínicamente más estable aunque posteriormente hubo progresión tumoral. En otro estudio llevado a cabo por el POG y la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica se utilizó ifosfamida sin obtener respuesta en los pacientes con astrocitoma de tallo cerebral ⁽¹⁷⁾.

López y cols en un estudio prospectivo, demostraron con el uso de quimioterapia neoadyuvante con esquema ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido), en pacientes con astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme y de tallo, disminución del volumen tumoral 55% después del segundo curso de QT, 66% después de 4 cursos de QT y 72% después de la RT, así como el incremento en la sobrevida de 70% ⁽¹⁸⁾.

En una cohorte prospectiva de 34 pacientes Allen y cols valoraron el uso del carboplatino y cisplatino en pacientes con astrocitomas de tallo, determinando las dosis máximas tolerables así como la respuesta al tratamiento, con respuesta completa en 15 pacientes, respuesta parcial en 14 y progresión tumoral en 6 pacientes ⁽¹⁹⁾.

La temozolamida es un agente quimioterapéutico que se ha estudiado en los últimos 18 años y forma parte de la quimioterapia actual de los gliomas de tallo cerebral. En estudios británicos se ha reportado reducción tumoral en 12 de 28 pacientes con diagnóstico de gliomas grado 3 ó 4 de acuerdo a la clasificación de la OMS. En otro estudio realizado por MacDonald y cols, en grupos pediátricos se

comparó temozolamida contra procarbazona en pacientes con glioblastoma multiforme y tallo cerebral, reportando un incremento en la supervivencia en el grupo de temozolamida a 6 meses de supervivencia libre de progresión (SLP) y 6 meses de supervivencia global (SG) por lo que se ha generalizado su uso encontrando mínimos efectos colaterales ⁽²⁰⁾.

En el año 2000 el Dr. Douglas Hanahan introdujo el concepto de "terapia metronómica" ⁽²¹⁾ la cual hace referencia al esquema que consiste en una administración crónica, igualmente espaciada, de dosis bajas de diferentes drogas quimioterapéuticas y se atribuye su efecto a mecanismos antiangiogénicos. Los tumores cerebrales malignos son altamente vascularizados y por lo tanto su crecimiento es dependiente de la angiogénesis, partiendo de esto en los tumores de tallo cerebral se han empleado drogas antiangiogénicas, actuando como quimiosensibilizadores y supresores del crecimiento de vasos sanguíneos. Se ha utilizado talidomida, cediranib, sunitinib, sorafenib, atrasentan y bevacizumab ⁽²²⁾, sugestivos de beneficio como tratamiento único o combinado con otras drogas quimioterapéuticas. La fluvastatina en pacientes con cáncer se ha utilizado con éxito en la quimioterapia neoadyuvante ⁽²²⁾.

La quimioterapia metronómica se ha utilizado en pacientes con astrocitomas localizados en el tallo cerebral. Ésta estrategia incluye la administración de drogas con intervalos constantes sin períodos de descanso (horario metronómico), en combinación con otras drogas citotóxicas, pero aunque la supervivencia promedio no mejoró, estos autores sugieren basados en algunos estudios emplear quimioterapia metronómica combinada con agentes antiangiogénicos en pacientes con enfermedad menos avanzada ^(23,24).

En 2008 López y cols. publicaron los resultados de un estudio fase II donde determinaron la respuesta de los tumores de tallo cerebral a la quimioterapia metronómica (talidomida, fluvastatina cada 14 días y se combinan con carboplatino y vincristina cada 14 días, seguida de radioterapia (56 Gy) y cuatro cursos más de la misma quimioterapia), encontrando una reducción significativa en el volumen del tumor y un aumento significativo en la supervivencia a los 24 meses.

Con base en estudios indican que la eficacia de la Vincristina y el VP-16, el Grupo de Oncología Pediátrica llevó a cabo en 2008 un estudio utilizando estos agentes

en combinación con radiación de haz externo estándar para los niños diagnosticados con glioma del tronco encefálico. Los pacientes recibieron radioterapia local a una dosis de 54 Gy. La quimioterapia consistió en dos ciclos de 28 días de Vincristina, 1,5 mg / m², días 1, 8 y 15 y orales VP-16, 50 mg / m², días 1-21, comenzando simultáneamente con la radiación, y continuando durante diez ciclos posterior a la radioterapia. La supervivencia global a 1 año fue de 27%. La mediana de supervivencia fue de 9 meses (rango 3-36 meses).

5. JUSTIFICACIÓN:

El tratamiento actual de los pacientes consiste en una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, con distintas estrategias. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se han utilizado 6 diferentes protocolos para manejar a los pacientes con tumores de tallo cerebral a lo largo de 25 años, en este estudio damos a conocer los resultados obtenidos con dichos esquemas terapéuticos y así sistematizar protocolos de diagnóstico y tratamiento, además de considerar y proponer nuevos protocolos de manejo con la finalidad de mejorar el tratamiento y sobrevida de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La detección de los tumores de tallo cerebral en la etapa pediátrica se ha incrementado en los últimos años. En el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en su condición de Hospital de tercer nivel de atención, hemos conformado una cohorte de pacientes con el diagnóstico de tumor de tallo cerebral a lo largo de 25 años y hemos utilizado básicamente seis esquemas de tratamiento establecidos a nivel internacional por grupos cooperativos o como protocolos de investigación locales, y es imprescindible conocer la sobrevida de estos pacientes.

Por esta razón, nos planteamos la siguiente pregunta:

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál de los protocolos utilizados en el servicio de oncología pediátrica del CMN SIGLO XXI para el tratamiento de los gliomas de tallo en población infantil ofrece la mayor sobrevida?

3. HIPOTESIS

La sobrevida global en pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor de Tallo tratados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI con quimioterapia a base de Ifosfamida – Carboplatino – Etopósido - Temozolamida y radioterapia simultánea, es superior a la mostrada por los otros protocolos utilizados en el servicio.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Comparar la sobrevida en pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor de Tallo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI tratados con 6 diferentes protocolos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Determinar si la edad influye en la sobrevida en pacientes con diagnóstico de Tumor de tallo tratados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI.
- Determinar el impacto que tiene el grado de resección quirúrgica en la sobrevida en pacientes con diagnóstico de Tumor de tallo tratados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI.
- Determinar si el sexo influye en la sobrevida en pacientes con diagnóstico de Tumor de tallo tratados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN Y LUGAR DEL ESTUDIO

La población de estudio fueron los pacientes menores de 17 años, de cualquier sexo, tratados en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional "Siglo XXI" con diagnóstico de Glioma de tallo durante el periodo comprendido del 1 enero de 1990 al 31 de diciembre de 2015.

TIPO DE ESTUDIO

De cohortes retrospectivo

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Pacientes menores de 17 años
- Cualquier sexo
- Con diagnóstico de Glioma de tallo
- Que cuenten con los datos requeridos en expediente clínico de la unidad para el análisis de sobrevida

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Glioma de tallo que hayan rechazado tratamiento

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que cuenten con expediente clínico incompleto

Desarrollo del estudio:

Se procedió al análisis de los expedientes clínicos de pacientes con Gliomas de tallo diagnosticados y tratados en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional siglo XXI durante el periodo comprendido de enero de 1990 a diciembre de 2015. Los pacientes se agruparon en 6 protocolos de manejo:

PROTOCOLO UNO: Radioterapia más Nitrosureas

Se incluyeron a los pacientes tratados de enero 1990 hasta noviembre 1994 con diagnóstico de tumor en tallo cerebral. El esquema consistió en radioterapia (5400cGy) seguida por Nitrosureas (BCNU:120 mg/m²sc el día uno cada seis semanas por 12 meses; Procarbazona 100 mg/m²sc día por 14 días cada mes por 12 meses y Vincristina 2 mg/m²sc día, cada 6 semanas por 12 meses, incluyendo antieméticos como el ondansetrón(0.15mg/kg/dosis).

PROTOCOLO 2: ICE más Radioterapia.

Iniciado en diciembre 1994 hasta octubre del año 2000. Cada paciente con diagnóstico de tumor en tallo cerebral, recibió Carboplatino (400 mg/m²sc/día en el día 1, diluido en solución salina de 0.9% para una hora), seguido de ifosfamida (2g/m²sc/día) en el día 1, 2, 3 diluido en solución de Na Cl al 0.9% para una hora) y Etopósido (100mg/m²sc/día, en el día 1,2,3 diluido en una solución de Na Cl al 0.9% para una hora), cada cuatro semanas por cuatro cursos. Los pacientes también recibieron antieméticos (ondansetrón 0.15mg/kg/dosis cada 8 horas) y un protector vesical (MESNA 500mg/m²sc cada seis horas en día 1, 2 y 3 otorgado simultáneamente con la ifosfamida). Veintiocho días después del término del cuarto curso de quimioterapia, los pacientes recibieron radioterapia hiperfraccionada (dosis total de 5400 cGy, dada en dos fracciones de 1.1 Gy por día durante 25 días). Posteriormente se administró otro curso de quimioterapia con el esquema previamente ya recibido.

PROTOCOLO 3. Carboplatino-Vincristina-Fluvastatina-Radioterapia

Iniciado de diciembre 1995 hasta diciembre 2010, indicado en pacientes con tumor localizado en tallo cerebral exclusivamente aquellos de bajo grado. Este protocolo consistió en carboplatino (350 mg/m²sc/día en el día uno, Vincristina 2 mg/m²sc/día en el día 1 y fluvastatina 8mg/kg/día del día uno al día 14. Este

régimen fue repetido cada 4 semanas por 4 cursos, seguido de radioterapia 5400cGy hiperfraccionada.

PROTOCOLO 4: ICE-Temozolamida-Radioterapia.

Iniciado en diciembre del año 2000 hasta diciembre 2005 e incluye tratamiento con ICE (protocolo 2) y temozolamida 200mg/m²sc/día por 5 días cada 4 semanas, seguido por radioterapia (5400 cGy) para aquellos pacientes con tumor en tallo cerebral exclusivamente de alto grado.

PROTOCOLO 5: Quimioterapia Metronómica.

Iniciado desde marzo del 2005 hasta enero 2010. El tratamiento consistió en cuatro cursos continuos de Carboplatino 350mg/m²sc dosis-intravenosa diluido en 200 ml de solución salina 0.9% en una hora en el día 1; Vincristina 2mg/m²sc/dosis intravenosa en el día 1; Fluvastatina 8mg/kg/día vía oral c-24hr del día 1 al 14/ Carboplatino-vincristina : misma dosis en el día 15 y talidomida 3mg/kg/día(máxima dosis de 600mg/día) vía oral del día 15 al 28, seguidos por radioterapia hiperfraccionada en dosis total de 54Gy, dado en dos fracciones de 1.1 Gy por día durante 25 días. Al terminar la radioterapia se administraron cuatro cursos más de quimioterapia metronómica.

PROTOCOLO 6: ICE-Temozolamida- Radioterapia concomitante

Iniciado en enero del 2010 hasta la actualidad, se administró Carboplatino 400mg/m²SC día 1, Ifosfamida 2g/m² día 1,2 y 3 y VP16 100mg m²SC días 1,2 y 3, Temozolamida 100mg VO por 10 días, cada 28 días más radioterapia concomitante RT 54cGy en el primer curso de QT.

Todos los pacientes se estudiaron de la misma manera. IRM al diagnóstico, después cuarto curso de quimioterapia, y después de completar radioterapia. Se recopilaron los datos en las hojas correspondientes, se vaciaron dichos datos en una base de datos. Para el análisis descriptivo se realizaron promedios y desviación estándar para variables cuantitativas El análisis de sobrevida se realizó mediante curvas de Kaplan y Meier, con prueba post hoc con Log Rank Test. Se determinó significancia estadística con un valor de p <0.05. Se utilizó el programa IBM SPSS statistics MR versión 20.

VARIABLES

VARIABLES UNIVERSALES					
VARIABLE	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	Independiente	Conjunto de terapias sistémicas utilizadas en el tratamiento de los tumores de tallo	Uno de las 6 modalidades de tratamiento obtenidos de las hojas de recolección de datos	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> - Nitrosureas - ICE - Carboplatino/VCR /fluvastatina - ICE/temozolamida - Metronomica - ICE/temozolamida /RT
EDAD	Independiente	Es el tiempo de vida en años cumplidos por un individuo.	Es el tiempo de vida medida en meses de un individuo.	Cuantitativa	Meses cumplidos
SEXO	Independiente	Sexo se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> - Femenino - Masculino
TIPO DE TRATAMIENTO QUIRURGICO	Independiente	Procedimiento quirúrgico a realizar en un paciente con tumor cerebral.	Procedimiento quirúrgico a realizar en un paciente con tumor cerebral.	cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> -Ninguno -Biopsia -Resección parcial -resección total
SOBREVIDA GLOBAL	Dependiente	Proporción de personas vivas a un tiempo pre-especificado luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión	Proporción de personas vivas a 5 años del diagnóstico de tumor de tallo	Cuantitativa	Porcentaje
SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION	Dependiente	Tiempo transcurrido en número de meses que viven los pacientes posterior al control de la enfermedad.	Tiempo transcurrido en número de meses que viven los pacientes posterior al control de la enfermedad.	Cuantitativa discreta	meses

RECURSOS HUMANOS

Tesista: Dra. Liliana Gallegos Cruz

Director experto: Dr. Enrique López Aguilar Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica

Director Metodológico: Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola Jefa De Área De La UEIPS Centro Médico Nacional Siglo XXI

MATERIALES

Expedientes clínicos y radiológicos

Computadoras y papelería

SPSS

FINANCIAMIENTO

No se requirió por tratarse de un estudio observacional y requerir solo del análisis de estudios y expedientes clínicos. Los estudios realizados son parte de la valoración integral que cada paciente una vez que inicia su tratamiento en el servicio referido, por lo que el presente estudio no generó costos o gastos adicionales a la unidad.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, del Título Segundo con aspectos éticos de investigación en seres humanos, Artículo 17-I, fue una investigación sin riesgo (Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta) y todos los procedimientos se realizaron en apego a las normas de dicho reglamento así como a los estatutos internos del comité de ética del hospital. Por otra parte cumplió con los principios éticos de investigación de justicia, beneficencia y autonomía y se guardó la confidencialidad de los participantes.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de un total de 101 pacientes, cincuenta eran niñas (49.5%) y cincuenta y uno eran niños (50.4%), con una relación mujer: hombre de 0.93:1.

La edad promedio fue de 92.19 meses (ds +/- 43.267). La edad mínima fue de cuatro meses y máxima de 204.

Veintiocho pacientes tuvieron astrocitoma de alto grado (27.7%), y cuatro fueron diagnosticados con glioblastoma multiforme (4%). Treinta fueron gliomas de bajo grado (29.7%) y 39 pacientes no tuvieron biopsia (38.6%).

En cuanto al tratamiento quirúrgico practicado a los pacientes: cincuenta y un pacientes se les practico biopsia (50.5%), a cuatro resección parcial (4%) y al resto, es decir cuarenta y seis pacientes no se les practico cirugía (45.5%).

Trece pacientes (12.8%) fueron tratados con el protocolo 1 (Nitrosureas), 19 pacientes (18.8%) con el protocolo 2 (ICE), trece (12.8%) con el protocolo 3 (Carbo/VCR/Fluvastatina), cuatro (3.9%) con el protocolo 4 (ICE-temozolamida), trece (12.8%) con el protocolo 5 (metronómica) y treinta nueve (38.6%) con el protocolo 6 (ICE/Temozolamida/RT) (Tabla 1).

TABLA 1

CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION						
	PROTOCOLOS					
	1	2	3	4	5	6
TOTAL DE PACIENTES	13	19	13	4	13	39
EDAD						
PROMEDIO	101.92	101.68	74.38	105	78.54	93.49
DESVIACION ESTANDAR	49.901	44.608	42.746	33.04	43.152	40.957
SEXO						
FEMENINO	8 (61.53%)	7 (36.84%)	8 (61.53%)	1 (25%)	6 (46.15%)	20 (51.28%)
MASCULINO	5 (38.46%)	12(63.15%)	5 (38.46%)	3 (75%)	7 (53.84%)	19 (48.71%)
HISTOLOGIA						
AAG*	2 (15.38%)	14 (73.68%)	0 (0%)	4 (100%)	5 (38.46%)	7 (17.94%)
ABG°	4 (30.76%)	2 (10.52%)	13 (100%)	0 (0%)	8 (61.5%)	3 (7.69%)
NO BIOPSIA	7 (53.84%)	3 (15.78%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	29 (74.35%)
Estado actual						
Vivo						
DEFUNCIONES	12 (92.30%)	17 (89.47%)	11 (84.61%)	3 (75%)	8 (61.53%)	33 (84.61%)
*AAG = ASTROCITOMA DE ALTO GRADO °ABG = ASTROCITOMA DE BAJO GRADO						

Diecisiete pacientes (16.8%) están actualmente vivos y 84 (83.1%) fallecieron por progresión tumoral. La sobrevida global determinada por Kaplan-Meir de estos tumores es la siguiente:

Grupo 1 (Nitrosureas) a 144 meses una sobrevida de 7.6% (IC 95% 5.3 – 43.4), con una media de 24 meses.

Grupo 2 (ICE) a 144 meses de 10.5% (IC 95% 4.3-41.8) con una media de 23 meses.

Grupo 3 (carboplatino-vincristina-fluvastatina) se obtuvo una sobrevida a 120 meses de 15.38% (IC 95% 1.5-46.1) con una media de 24 meses.

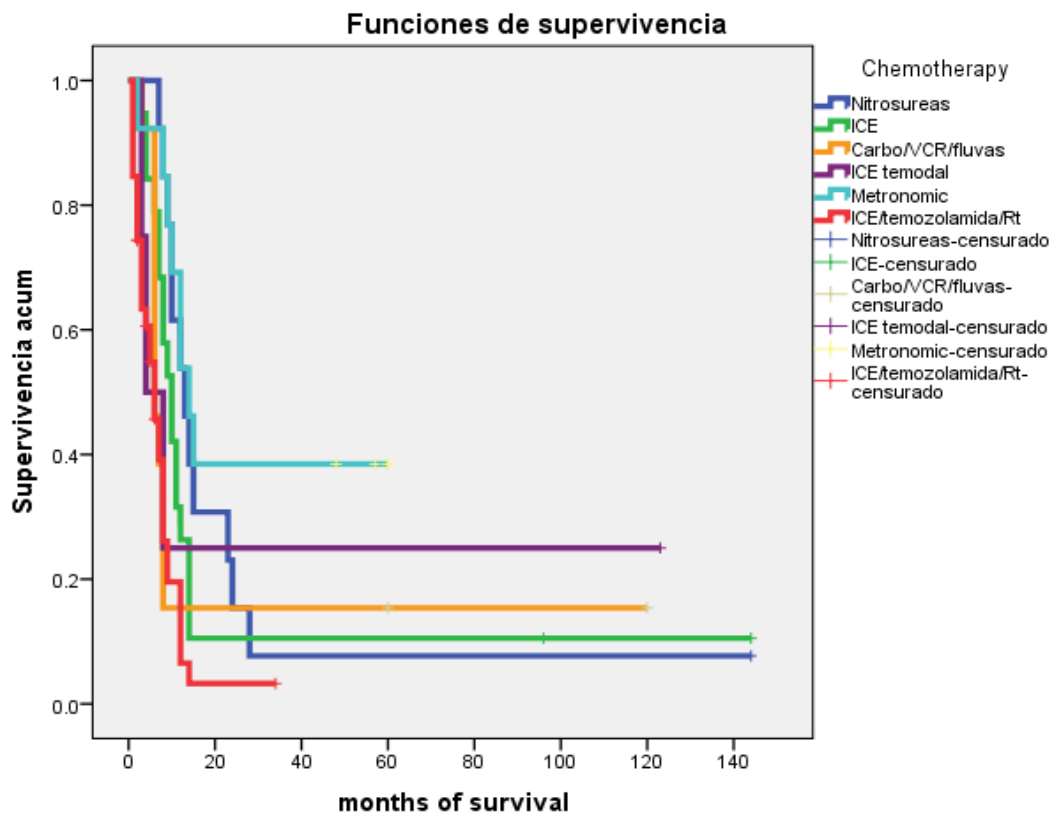
Grupo 4 (ICE-Temozolamida) encontramos una sobrevida a 123 meses de 25% (IC 95% 0 -84.6), con una media de 35 meses.

Grupo 5 (metronómica) tuvo una sobrevida a 60 meses de 38.4% (IC 95% 16.1-42.6), con una media de 29 meses.

Grupo 6 (ICE–temozolamida–radioterapia simultanea) se presentó una sobrevida a 36 meses de 15.4% (IC 95% 4.3-34.5).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los seis grupos (Log-rank: $p= 0.092$). Sin embargo, se puede observar una diferencia clínica significativa del grupo de quimioterapia metronómica con respecto al resto de los grupos (Gráfica 1).

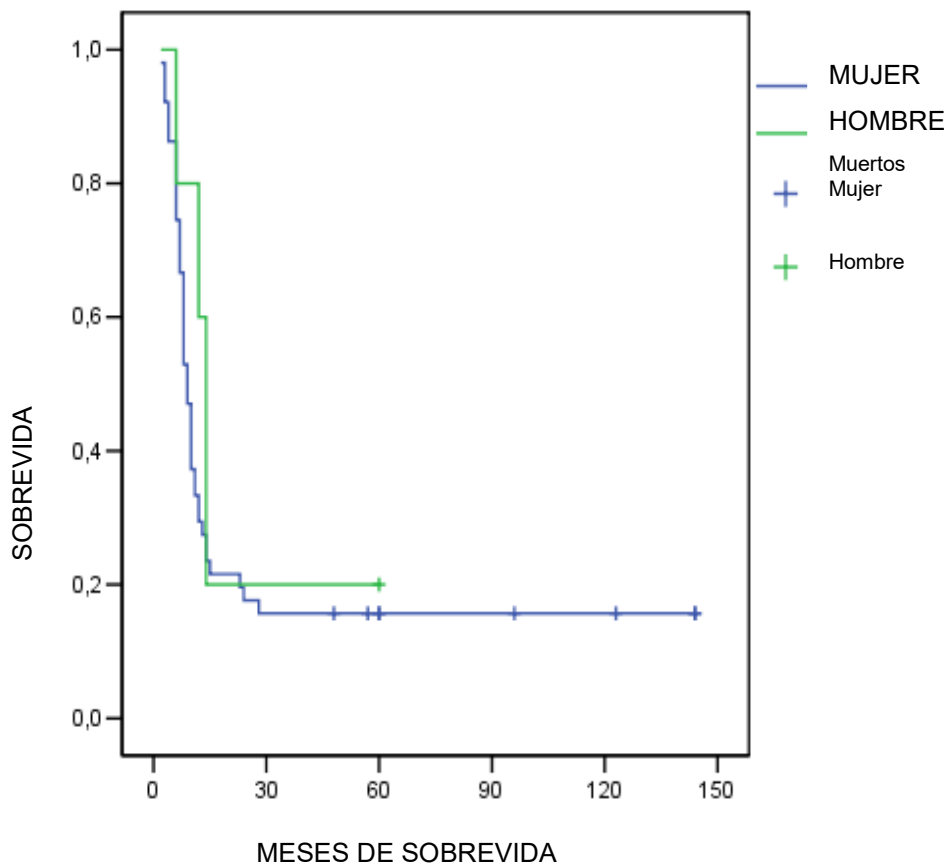
GRAFICA 1



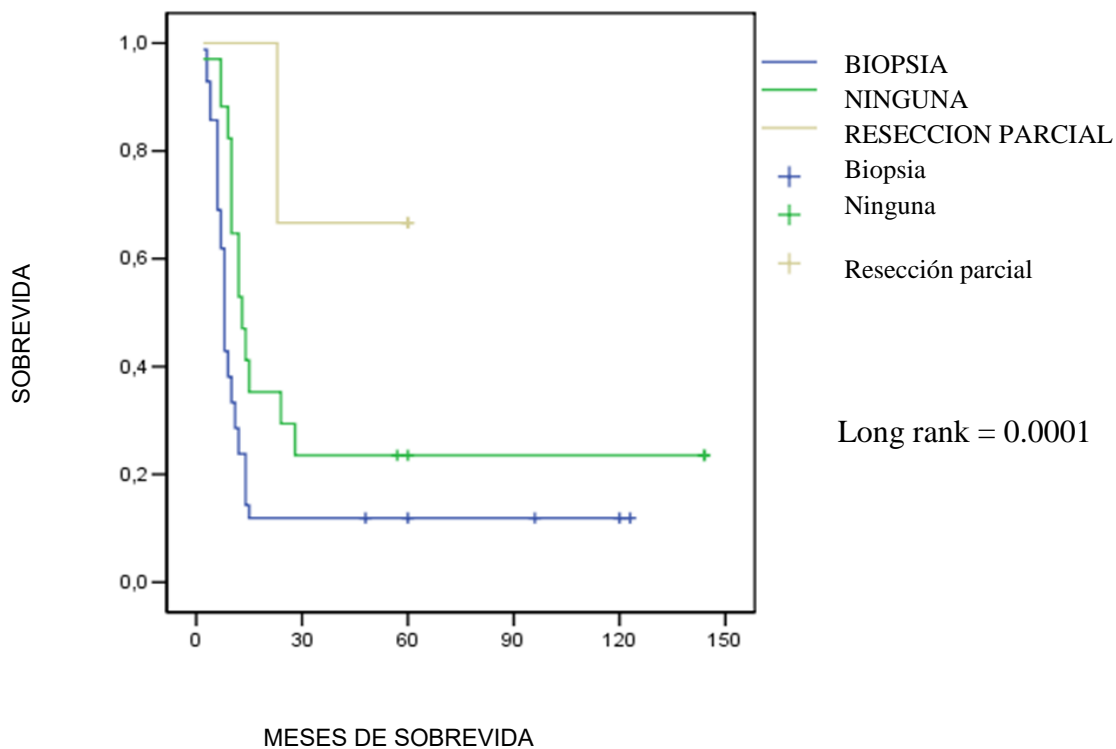
Tampoco se encontraron diferencias significativas de acuerdo a la edad del paciente, en menores de tres años la sobrevida fue de 20% a 60 meses, (media 21 meses, IC 95% de 4 a 38 meses). En los pacientes mayores de esta edad, la sobrevida fue de 15.69% a 144 meses (media de 30 meses, IC95% de 17 a 44 meses) (Log-rank $p=0.4134$).

Las mujeres mostraron una sobrevida de 23.3% a 144 meses, con una media de 42 meses (IC 95% 21 a 62 meses), mientras que los hombres tuvieron una sobrevida 50% menor; de 12.5% a 144 meses, con una media de 26 meses (IC95% de 10 a 41 meses), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Log-rank $p=0.2418$) (Gráfica 2)

GRAFICA 2



El manejo quirúrgico inicial si mostró diferencias significativas en la sobrevida de los pacientes. En aquellos a quienes no se les realizó ningún tipo de cirugía (n=14) la sobrevida fue de 23.53% a 144 meses con una media de 44 meses (IC 95% de 17 a 70 meses); a los que se les realizó biopsia la sobrevida fue de 11.9% a 123 meses, con una media de 22 meses (IC95% de 11 a 33 meses), y a aquellos que se les realizó resección parcial, la sobrevida fue de 66.67% a 60 meses con una media de 48 meses (IC95% de 28 a 67%). (Log Rank p= 0.0141 (Gráfica 3).



DISCUSION

Al analizar los diferentes protocolos de tratamiento, la mejor sobrevida se reportó con el empleo de la quimioterapia metronómica en un 38 % a pesar de que esta diferencia no fue estadísticamente significativa probablemente debido al tamaño de la muestra, clínicamente es importante, lo cual nos impulsa de forma precisa y objetiva a seguir con nuevos protocolos de manejo más específicos con el objeto de continuar incrementando la sobrevida en este grupo de pacientes.

En el 2008 nuestro grupo adopto un nuevo enfoque e inicio el protocolo de quimioterapia metronómica, basado en tres principales hipótesis:

Primero: El uso de estatinas, reportado que tiene propiedades antiangiogénicas⁽²⁵⁾, junto con la disminución del colesterol sustrato necesario para el crecimiento tumoral. Además inhibe la farnesilación de Ras y activa la caspasa-1 y hay secreción de la IL-8, que muestra las actividades⁽²⁶⁾ antitumorales, y tiene efectos anti-inflamatorios por inhibición de PKC (alpha)⁽²⁷⁾. Se ha demostrado también efecto citostático al detener la fase G1 y retrasar la fase G2 durante el ciclo celular⁽²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁾.

En un estudio previo Fase I, buscando las dosis máximas toleradas de la fluvastatina, encontramos que 33% de los pacientes con astrocitomas anaplásicos tenían una parcial respuesta a este tratamiento único.

Segundo: la combinación de talidomida, una droga antiangiogénica, cuyo objetivo principal es reducir la proliferación de vasos sanguíneos, esto disminuye la distribución de nutrientes y oxígeno en el tumor, así como la excreción de toxinas. La inhibición especialmente cuando se dirige a etapas específicas del cáncer, puede contribuir a la prevención interrumpiendo la angiogénesis en las lesiones premalignas, así como intervenir en la rápida expansión de los tumores pequeños o induciendo la regresión de la fase final del cáncer⁽³²⁾. También la talidomida ha demostrado propiedades inmunomoduladoras⁽³³⁾ y antiinflamatorias, la combinación de estas acciones han hecho de este medicamento un agente terapéutico con potencial significativo en el tratamiento de pacientes con cáncer. Recientemente se ha investigado como una droga antineoplásica, principalmente en pacientes con carcinoma renal y glioblastoma multiforme.

Tercera: el enfoque metronómico, bajo el principio de que “menos es, más administrado de manera continua”⁽³⁴⁾. Ésta hipótesis sostiene que la dosificación metronómica de drogas citotóxicas es menos tóxica para el paciente y el ataque a las células tumorales se da en diferentes fases del ciclo celular. Con dicho protocolo obtuvimos una sobrevida de 38.5% a 60 meses, la cual es mayor a la reportada por Kesari y cols. en 2007 en un estudio fase II con quimioterapia metronómica donde incluyeron a cuarenta y ocho pacientes (15 mujeres, 33 hombres), veintiocho pacientes con glioblastoma multiforme (GBM), y 20 con

gliomas anaplásicos (AGS), para los pacientes con GBM, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11 semanas, y la sobrevida global de 9% a seis meses, para los pacientes de AG la mediana de sobrevida libre de enfermedad fue de 14 semanas y la sobrevida global fue de 26% a 41.5 semanas ⁽³⁵⁾. En cuanto a la edad en este grupo se observó que los pacientes mayores de 3 años tuvieron mayor sobrevida con un IC 1.3-6.6, lo cual difiere a lo reportado por Marc H. Jansen y cols quienes realizaron un estudio de cohorte, multicentrico, retrospectivo para determinar los factores pronósticos en los gliomas difusos de puerio, encontrando como pronóstico favorable una edad menor de 3 años ⁽³⁶⁾. Cabe mencionar que con la administración de este protocolo no se reportaron reacciones secundarias que contraindicaran su administración, solo un paciente presentó reacción alérgica al Carboplatino, evento que se presenta en 2 a 30% de los niños tratados con esta droga de acuerdo a lo reportado en la literatura y la administración semanal ha sido encontrada como un factor de riesgo. En este protocolo se administró Carboplatino cada 2 semanas, en contraste con todos nuestros otros protocolos en el que se administra cada 4 semanas. Los mecanismos por los que algunos niños presentan esta reacción alérgica no están claras y pueden ser mediadas por Ig-E. Como algunos autores han reportado un mayor riesgo de alergia después de la quinta dosis de Carboplatino, se debe prestar especial atención a esta cuestión cuando se esté manejando al paciente bajo este protocolo.

En base al incremento de la sobrevida encontrando con el protocolo 4 (ICE/TMZ) y los beneficios conocidos de la RT, se estableció en el protocolo 6, administrar la QT en forma concomitante con RT, toda vez que al empalmar las dos modalidades terapéuticas no se obtiene efecto sinérgico de la toxicidad, encontrando una sobrevida global de 15% a 34 meses, mayor a la reportada por Jalali R. y cols quienes encontraron una sobrevida global de 9.15 meses ⁽³⁷⁾.

Si bien no hay un protocolo definitivo para los tumores de tallo cerebral, este estudio demuestra que se mejora la sobrevida con el esquema de quimioterapia metronómica ⁽³⁸⁾.

En este estudio se observó que el empleo de terapéuticas más agresivas mejoró la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes, sin embargo incrementaron las infecciones como causa de muerte, por lo que es imprescindible emplear estrategias que lleven al perfeccionamiento de las medidas de soporte pediátrico clínico del paciente oncológico en esta unidad.

El problema sustantivo en los pacientes con DIP es la poca vascularidad a este nivel lo que dificulta la entrada de diferentes esquema de QT por lo que debe investigarse e intensificar la búsqueda de nuevos mecanismos que puedan incrementar el transporte de las drogas quimioterápicas al interior de las células tumorales. Esto podría lograrse por medio de nano tecnología creando puentes que favorezcan el transporte de éstas drogas

Al destruir las células del tumor del tallo cerebral igualmente se destruyen células neurales normales de esta estructura vital con el subsecuente déficit permanente por lo cual habrá que ser muy específicos y dirigir de una manera más apropiada las drogas a utilizar por medio de la medicina personalizada.

La calidad de vida es importante por lo cual el diagnóstico precoz es imperativo y las medidas de cuidados paliativos y otras que apoyen e incidan en la calidad de vida de éstos pacientes los cuales quedan irreversiblemente con secuelas neurológicas, deben mejorarse y emplearse.

Debe incrementarse la calidad de la terapia de soporte dado que es importante conocer que todas las modalidades de tratamiento oncológicos mientras más intensivas, deberán acompañarse de medidas de soporte igualmente efectivas ya que hasta un 30% de nuestros pacientes fallecen por complicaciones propias e inherentes al tratamiento de quimio y radioterapia.

CONCLUSIONES

La mejor sobrevida se obtiene con la QT metronómica, aunque el tamaño de muestra es pequeño y no hay significancia estadística, si la hay desde el punto de vista clínico lo cual en éste tipo de pacientes y de patología, debe tomarse en cuenta. La resección quirúrgica y la edad mayor de 3 años fueron los factores que mostraron un impacto positivo en la sobrevida global de los pacientes.

Por lo tanto concluimos que la ruta del tratamiento oncológico es ofrecer la quimioterapia que mejor sobrevida nos ha demostrado en este tipo de tumores, con la menor toxicidad posible, y continuar con el abordaje multidisciplinario con la atención individualizada que requiere cada paciente para mejorar su calidad de vida, enfatizando la búsqueda de mejores esquemas de quimioterapia considerando siempre la mejoría clínica en los pacientes con tumores del tallo cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. López A. E., Sepúlveda V. A., Boehler R.A., Rioscovian S. A., Figueroa R.L., et. al. (2011) Overexpression of AKT as prognostic factors in medulloblastoma pediatric patients, *GAMO Vol. 10 Núm. 1*
2. Fisher J.L., Schwartzbaum J.A., Wrensch M. and Wiemels J. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin* 2007 (25):867-890.
3. CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States 2007-2008)
4. Eipstein, F., Constantini, S. (1996): Practical decisions in the treatment of pediatric brain stem tumor. *Pediatr Neurosurg* 24:24-34.
5. Chico-Ponce de León F., Castro-Sierra E., Perezpeña-Diazconti M., Gordillo Domínguez L., Santana-Montero B., Rocha Rivero L. and et al. (2006) Tumores intracraneanos del niño. *Bol Med Hosp Infant Mex* 63(6): 367-381.
6. Guillamo, J.S., Mounjour, A., Taillandier, L., deveaux, B., Varlet, P., Haie-Meder, C., Defer, G.L., Maison, P., Mazon, J.J.(2001): Braistem gliomas in adults: prognostic factors and classification. *Brain*: 124: 2528-2539.
7. Rousseau A., Mokhtari K. and Duyckaerts C. (2008) The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system what has changed?. *Current Opinion in Neurology* 21:720-727.
8. Epstein F., Wisoff, J.H (1996) Surgical management of brain stem tumors of childhood and adolescence. *Neurosurg* ;24:24-34
9. Fisher J.L., Schwartzbaum J.A., Wrensch M. and Wiemels J.(2007) Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin* (25):867-890
10. Mehta V., Chapman A., McNeely P., Walling S. and Howes W.(2002) Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumor: An Eastern Canadiens Geographic Study. *Neurosurgery*; 51: 365-373
11. Mejía J.M., Flores H., Juárez I., Vázquez J., Games J. and Pérez M.L. et al. (2005) Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. *Rev Med IMSS*; 43 (1): 25-37.
12. Zagzag, D., Miller, D.C., Knopp, E., et al.(2000): Primitive neuroectodermal tumors of brainstem: investigation of seven cases. *Pediatrics* 106:1045-1053
13. Fisher, P.G., Breiter, S.N., Carson, B.S., Wharam, M.D.(2000): A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. *Cancer* 89: 1569-1576.

14. Mandell L, Kadota R, Freeman C, Douglas E, Fontanesi J, Cohen M, Kovnar E, Burger P, Kepner J, Friedman H, Kun L. (1999) There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs hyperfractionated radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ;43(5):959-64.
15. Allen J, Siffert J, Nirenberg A, Jakacki R. (1999) A phase I/II study of carboplatin combined with hyperfractionated radiotherapy for brainstem gliomas. *Cancer* ;86:1064-69.
16. Packer R., Mehta M, et al. (2005) A Phase I Study of concurrent RMP-7 and Carboplatin with radiation therapy for children with newly diagnosed Brainstem gliomas. *Cancer*;194:1968-1974.
17. kadota R.(1996) Perspectives on investigational chemotherapy and biologic therapy for childhood brain tumors .*J Ped Hematol/Oncol* 1996;18(1):13-22.
18. López E., Sepúlveda A, Rivera H, Cerecedo F, Ramón Guillermo, Diego Pérez J.(2000) Preirradiation ifosfamide ,carboplatin and etoposide for the treatment of anaplastic astrocytomas and glioma multiforme: a phase II study. *Arch Med Res* 31(2):186-90.
19. López-Aguilar E, Cerecedo-Díaz F, Sepulveda-Vidosola A, et al. (2003) Preirradiation with carboplatine, ifosfamide y etoposide in high grade astrocitomas. *Arch Med Res* 98:145-51.
20. López E, Vildósola A, Rivera H, Cerecedo F, Valdéz M, Villasis M. (1999) Security and maximal doses of fluvastatin in pediatric cáncer patients. *Arch Med Res* 30(2):128-131
21. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E.(2000) Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *Journal of Clinical Investigation* 105:1045–1047.
22. C.Folkins,S Man,P Xu (2007), Anticancer Therapies Combining Antiangiogenic and Tumor Cell Cytotoxic Effects Reduce the tumor stem-cell fraction in glioma xenograft tumors. *Cancer Research* 67:3560-64
23. Kesari S., Schiff D., Doherty L., GigasDC., Muzikansky A., et al. (2007) Phase II study of metronomic chemotherapy for recurrent malignant gliomas in adults. *Neuro Oncol* 9:354-63
24. Khaidakov M, Wang W, Khan JA, Kang BY, Hermonat PL, Meh ta JL. (2009) Statins and angiogenesis: is it about connections? *Biochem Biophys Res Commun.* 387:543-7.

25. Torcuator R,Zuñiga R,Louf R,et al (2009) Bevacizumab and irinotecan treatment for progressive diffuse brainstem glioma: case report. *J Neurocol* 93:409-12.
26. Kohka Takashi H.,Weitz-Scmidt G.,Iwagaki H.,Yoxhino T.,Tanaka N.,Nishibori M.Hypothesis (2006):the antitumor activities of statins may be mediated by IL-18.*J Leukocyte boil*;80:215-216.
27. Paumelle,R;Blanquart,C;Briand,O;Barbier,O;Duhem,C;Woerly,G;etal.(2006) Acute Antiinflammatory Properties of Statins Involve Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (alpha) via inhibition of the Protein Kinase C Signaling Pathway. *Circulation Research*,98:361-369..
28. Littman ML,Taguchi T,Mosbach EH. (1996) Effect of cholesterol-free,fat-free diet and hypocholesteremic agents on growth of transplantable animal tumors. *Cancer Chemother Rep*;50:25-45.
29. Jakóbiśiak M,Bruno S,Skierski JS,Darzynkiewicz Z.(1991)Cell cycle-specific effects of lovastatin. *Proc Natl Acad Sci USA*;88:3628-32.
30. Wejde J,Blegen H,Larsson O. (1992) Requirement for mevalonate in the control of proliferation of human breast cancer cells. *Anticancer Res*.12:317-24.
31. Larsson O. Cell cycle-specific growth inhibition of human breast cancer cells induced by metabolic inhibitors.*Glycobiology*.1993;3:475-9.
32. Bergers G,Javaherian K,Lo KM,Folkman J,Hanahan D.Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. *Science* 1999;284:808
33. Teo,S;Colburn,W;Tracewell,W;Kook,K;Stirling,D;Jaworsky,M,et al. (2004) Clinical Pharmacokinetics of Thalidomide.*Clinical Pharmacokinetics*; 43:311-327.
34. Wolff JE, Rytting M (2011): Induction treatment for diffuse intrinsic pontine glioma, experience of M.D. Anderson Cancer Center. *Anticancer Res*. 31:2265-2269.
35. Kesari S.,Schiff D.,Doherty L.,GigasDC.,Muzikansky A.,et al. (2007) Phase II study of metronomic chemotherapy for recurrent malignant gliomas in adults. *Neuro Oncol*; 9:354-63.
36. Marc H. Jansen, Sophie E. Veldhuijzen van Zanten, Esther Sanchez Aliaga et Al. (2014), Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. *Neuro-Oncology*: 10.1093

37. Jalali R, Raut N (2010): Prospective evaluation of radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolamida in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Radiat Oncol Biol Phys* ;77:113-118.
38. López Aguilar E, Sepúlveda (2008): Phase II study of metronomic chemotherapy with thalidomide, carboplatin-vincristine-fluvastatin in the treatment of brain stem tumors in children. *Archives of medical Research*; 39:655-662.

**CRONOGRAMA
"GRÁFICA DE GANT"**

ACTIVIDAD	JUN 15	JUL 15	AGO 15	SEPT 15	OCT 15	NOV 15	DIC 15	ENE 16	FEB 16
Elaboración de Protocolo de Investigación	☑	☑	☑	☑	☑	☑			
Presentación al Comité Local de Investigación						☑	☑		
Captura de datos							⊗	⊗	
Análisis de la Información								⊗	
Elaboración de Reporte Final								⊗	⊗
Presentación de Tesis									⊗

Fecha de Inicio: 1 de junio de 2015

Fecha de Terminación: 28 de febrero 2016