



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**UN REGISTRO SIOPE PARA GLIOMA PONTINO INTRÍNSECO
DIFUSO (GEPID)**

CENTRO MÉDICO NACIONAL

“20 DE NOVIEMBRE”

I. S. S. S. T. E.

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
DE MÉDICO SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA BARRERA VILLEGAS

ASESOR DE TESIS:

DRA. FARINA ESTHER ARREGUÍN GONZÁLEZ

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2021



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.

UN REGISTRO SIOPE PARA GLIOMA PONTINO INTRÍNSECO DIFUSO (GEPID)

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá
Subdirector de Enseñanza e Investigación
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Dr. Miguel Ángel Pezzotti y Rentería
Profesor titular de Posgrado de Pediatría
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Farina Esther Arreguín González
Asesor de Tesis
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Gabriela Barrera Villegas
Médico Residente de Oncología Pediátrica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Índice

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Antecedentes.....	6
4. Planteamiento del Problema.....	7
5. Justificación.....	7
6. Hipótesis.....	8
7. Objetivos.....	8
8. Metodología de la investigación.....	9
9. Resultados.....	12
10. Discusión.....	19
11. Conclusiones.....	21
12. Referencias Bibliográficas.....	22

Resumen

Introducción: El glioma maligno del tronco encefálico representa del 10 al 15% de todos los tumores pediátricos del sistema nervioso central. El ochenta por ciento de estos gliomas del tronco encefálico ocurren en la protuberancia. La mayoría (80-90%) de los pacientes tienen un glioma pontino intrínseco difuso (GPID). Los niños que sufren de GPID se enfrentan a un pronóstico sombrío, con una supervivencia global mediana (SG) de aproximadamente nueve meses y una SG a dos años de menos del 10%. En los niños sospechosos de un tumor pontino, el diagnóstico generalmente se puede hacer sobre la base de la presentación clínica y la RM-imagen. Debido a esto, y al riesgo percibido de morbilidad, la biopsia raramente se emplea en estos pacientes. Hasta el momento, no se dispone de grandes conjuntos de datos prospectivamente reunidos que definen pronóstico clínico y marcadores biológicos en GPID.

Objetivo: Proporcionar un conjunto de datos completo que permita la investigación colaborativa internacional en el ámbito de GPID. Se realizará una investigación interinstitucional al contar con datos epidemiológicos, donde se utilizará una aplicación WEB y una base de datos clínicos. Se incluirán todos los pacientes pediátricos con gliomas pontinos intrínsecos difusos y focales que tengan en el expediente datos clínicos y radiológicos y si disponible, resultado histopatológico desde 2005 hasta 2020.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, analítico; revisando los expedientes electrónicos con diagnóstico de glioma pontino, en el período de 15 años, analizando datos epidemiológicos, el comportamiento de la enfermedad y desenlace. Se utilizó estadística descriptiva usando medias y medianas para el estudio de las variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas.

Resultados: Se obtuvo una muestra final de 35 pacientes con tumores de tallo cerebral. La mayoría correspondió al género masculino. El grupo de edad más afectado fue en la edad escolar. Más de la mitad del grupo presentaba astrocitomas de alto grado. El tratamiento más frecuentemente utilizado fue la radioterapia. Más de la mitad de los pacientes requirió de medida de soporte de calidad de vida como gastrostomía o traqueostomía. Finalmente en más de 90% el desenlace fue fatal.

Conclusión: El DIPG es una entidad con un curso rápidamente progresivo y con un pronóstico sombrío; hasta el momento no se cuenta con una opción de manejo curativo, siendo imposible la resección quirúrgica dada su localización, la radioterapia es el único tratamiento con intención paliativa en estos pacientes, con resultados transitorios. El estudio de la biología molecular de este tumor puede permitir el desarrollo de dianas terapéuticas. Los niños con DIPG experimentan una multitud de síntomas que requieren cuidados intensivos multidisciplinarios al final de la vida. La red DIPG de la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica (SIOPE) es un esfuerzo colaborativo para desarrollar registros, dada la rareza y letalidad

de la enfermedad DIPG obligan a la colaboración en diferentes aspectos (básicos y clínicos) para producir un impacto transnacional tocado en la práctica en un futuro próximo.

Introducción

En 2011, un grupo de oncólogos pediátricos, neurólogos pediátricos, radioterapeutas, biólogos y otros, motivados para llevar a cabo una excelente investigación clínica y biológica en el ámbito de GPID y colaborar con colegas de todo el mundo, creó una colaboración, la Red SIOPE GPID. La red SIOPE GPID es un subcomité del grupo de trabajo del glioma de alto grado del Grupo de Tumores Cerebrales (BTG) de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica de Europa (SIOPE), comprometido a apoyar y fomentar la misión de la sociedad. La red, iniciada en VU University Medical Center (VUmc) en Amsterdam, se compuso inicialmente de participantes de los Países Bajos, Reino Unido, Bélgica, Francia, Alemania, Italia y España. A lo largo de los años más y más países se unieron a la Red SIOPE GPID. La Red ahora abarca 23 países europeos y 3 países no europeos (en verde, Figura 1), y tiene la ambición final de extender sus actividades a los países de Europa Oriental en un futuro próximo.

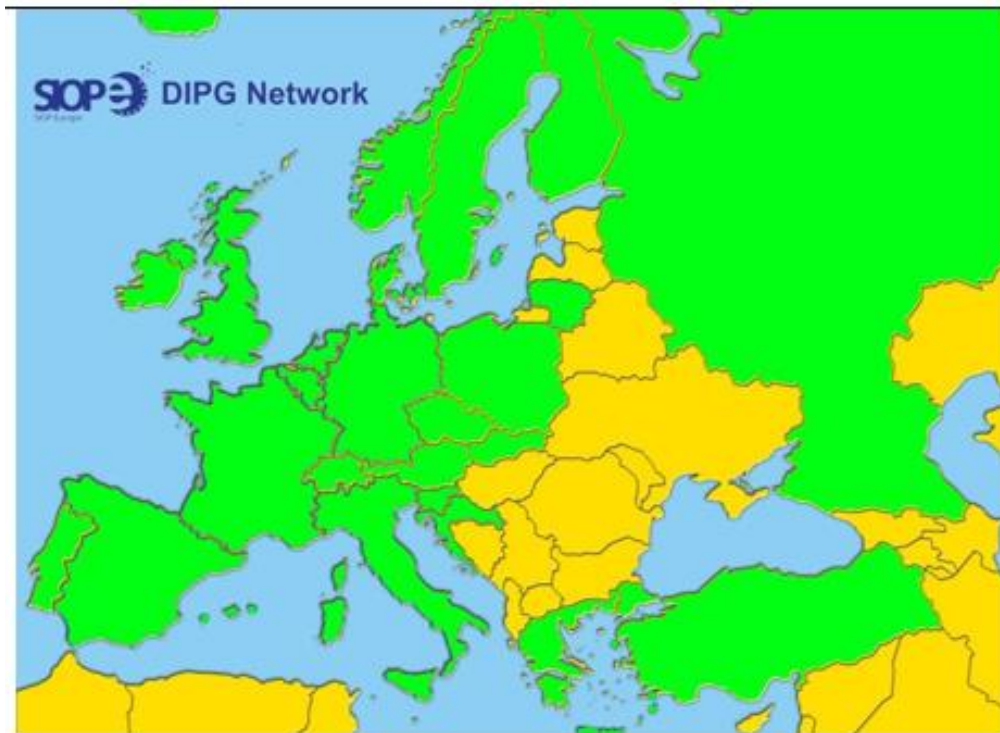


Figura 1. La red SIOPE GPID

Dentro de la Red SIOPE GPID, se definieron los objetivos para el Registro SIOPE GPID y el sitio web:

1. Desde la perspectiva de la investigación;

- Crear un recurso para los interesados en la investigación en DIPG compartiendo conocimientos y experiencia mediante la recopilación de datos completos sobre todos los pacientes GPID.

- Iniciar estudios biológicos.

- Iniciar ensayos clínicos colaborativos con criterios uniformes de inclusión y exclusión, criterios y puntos finales.

- Difundir información a médicos, pacientes y padres.

2. Desde la perspectiva clínica (es decir, profesionales médicos / médicos / padres / pacientes);

- Crear un recurso referente al diagnóstico, segundas opiniones, opciones de tratamiento, ensayos clínicos y atención adicional para pacientes GPID.

- Crear la oportunidad de incluir a los pacientes en el Registro y compartir datos para la investigación.

Desde la primera reunión internacional de la Red SIOPE GPID en 2011, se realizaron muchos esfuerzos para desarrollar acuerdos internacionales uniformes para fines de investigación colaborativa. Los acuerdos no sólo se refieren a los datos que se recogen y cómo se llevarán a cabo, sino también a la responsabilidad y la propiedad, que se tratan en el Apéndice 1 (Estatutos) y 2 (Documento reglamentario). A principios de 2012, se crearon formularios estandarizados de informes de casos (CRF) con los datos mínimos requeridos para permitir la inclusión de datos uniformes. Las CRF se desarrollaron en paralelo y en consulta con el Registro Internacional GPID (que cubre el registro de pacientes GPID de los EE.UU., Canadá y Australia). En julio de 2012, DCOG / SKION, KPMG y varios especialistas en TIC ofrecieron su ayuda para coordinar el desarrollo real del Registro SIOPE DIPG, financiado por Stichting Semmy y The Cure Starts Now Foundation. Para asegurar los derechos y responsabilidades de cada parte durante el desarrollo y uso del Registro SIOPE GPID, los asesores legales internacionales asistieron a las reuniones de desarrollo del Registro GPID y revisaron críticamente el Documento Regulatorio del Registro SIOPE GPID y los Estatutos de la Red SIOPE GPID. En conjunto, estos partidos han desarrollado la infraestructura y con ello una sólida base de un registro SIOPE GPID en línea, que ahora está listo para su uso. El apoyo financiero continuo de Stichting Semmy y el GPID Collaborative ha asegurado la operatividad completa del Registro SIOPE GPID hasta 2019.

El glioma maligno del tronco encefálico representa del 10 al 15% de todos los tumores pediátricos del sistema nervioso central. El ochenta por ciento de estos gliomas del tronco encefálico ocurren en la protuberancia¹. De los pacientes con glioma pontino (GP), pocos tienen un tumor focal pontino, y la mayoría (80-90%) de los pacientes tienen un glioma pontino intrínseco difuso (GPID)². Los niños que sufren de GPID se enfrentan a un pronóstico sombrío, con una supervivencia global mediana (SG) de aproximadamente nueve meses y una SG a dos años de menos del 10%.

En los niños sospechosos de un tumor pontino, el diagnóstico generalmente se puede hacer sobre la base de la presentación clínica y la RM-imagen (Figura 2]. Debido a esto, y debido al riesgo percibido de morbilidad,

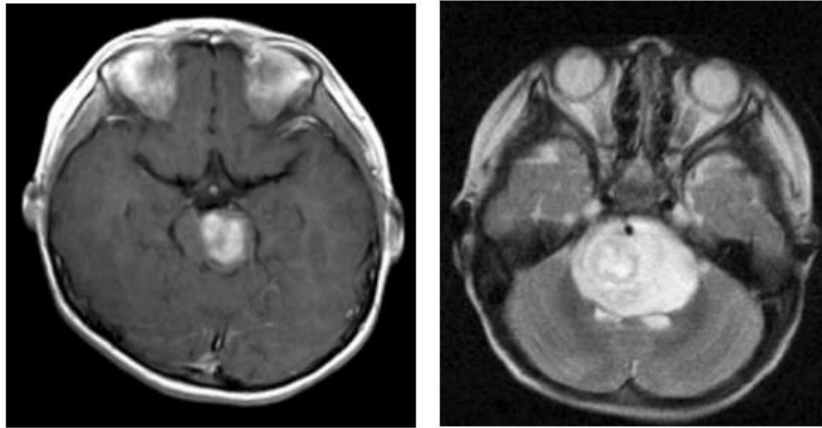


Figura 2. Imagen RM de un glioma pontino focal³ (izquierdo) y difuso intrínseco⁴ (derecho).
la biopsia raramente se emplea en estos pacientes. Sin embargo, la escasez resultante de muestras tumorales ha obstaculizado la investigación sobre la genética y la biología de DIPG.

En los últimos años, se obtuvo más información sobre las aberraciones moleculares en estos tumores, lo que resultó en el descubrimiento de mutaciones de histonas 3 en GPID y gliomas pediátricos de alto grado . La evolución del conocimiento sobre la verdadera naturaleza de estos tumores resulta en un ajuste constante de los sistemas de clasificación y un debate en curso sobre los criterios de inclusión, exclusión y respuesta utilizados en los ensayos clínicos. Hasta el momento, no se dispone de grandes conjuntos de datos prospectivamente reunidos que definen pronóstico clínico y marcadores biológicos en GPID.

El consenso actual sobre las definiciones radiográficas es el siguiente:

GPID clásico:

- Nacen del puente tronco encefálico y ocupan su mayoría (típicamente 2/3 o más);
- Son de naturaleza infiltrativa: se extienden fácilmente hacia arriba en el mesencéfalo, incluso los pedúnculos cerebrales, y más allá; Posteriormente en los pedúnculos y hemisferios cerebelosos; menos comúnmente al inferior de la médula.
- Puede crecer de una manera exofítica; Ya sea anterior (donde puede rodear la arteria basilar); Lateralmente (en la cisterna de ángulo CP); Menos comúnmente posterior (abultado en el cuarta ventrículo);

- Tienen características de tumores hipocelulares, con tasas de proliferación más bajas y angiogénesis que las observadas en gliomas y glioblastomas de alto grado (GBM);
- Muestran hipotensidad en las imágenes T1;
- Muestran hiperintensidad en las imágenes T2 / FLAIR, a diferencia de los tumores celulares
- Normalmente no muestran una señal luminosa en las imágenes de difusión (valores basales de ADC consistentes con tumores hipocelulares);
- Tienen hallazgos de RM sugestivos proliferación
- Aparecen hipoperfundidos (bajo volumen relativo de sangre cerebral) cuando se estudian con perfusión RM, consistente con angiogénesis limitada observada en tumores gliales de grado inferior
- No muestran un aumento prominente (implica de cero a 25% del volumen tumoral en promedio); rara vez muestran quistes y necrosis en la presentación.

GPID focales / atípicos:

- Tienen características prominentes del realce;
- Muestran hiperintensidad homogénea extrema;
- Tienen quistes, que pueden verse en gliomas de alto grado, GBM, PNET, pero también astrocitomas pilocíticos);
- Tienen baja señal T2 / FLAIR y / o alta señal en las imágenes de difusión (difusión restringida, ADC elevado);
- Tienen componentes quísticos significativos

Antecedentes

La incidencia exacta de GEPID en Europa es desconocida. La información con respecto a la epidemiología es escasa y sobre todo basada en investigaciones realizadas en Estados Unidos y Canadá. Con una incidencia de 100-150 pacientes GEPID por año en los EE.UU. (0,32 - 0,48 por millón) ⁷, se estima que en Europa (con 739,2 millones de residentes, 2011) 240-355 niños son diagnosticados cada año. Junto con esta estimación, un análisis retrospectivo realizado recientemente en los Países Bajos confirma la incidencia esperada de 5-8 pacientes cada año⁸.

Las opciones de tratamiento para niños con GEPID son limitadas. La persistencia de la perspectiva lúgubre proviene tanto de la irreseabilidad de estos tumores, debido a su delicada localización en la protuberancia, como a una supuesta resistencia a la quimioterapia, posiblemente debido a una barrera hematoencefálica intacta. La radioterapia sigue siendo el enfoque de tratamiento primario, aunque esto sólo puede mejorar temporalmente los síntomas.

A pesar de varias estrategias de tratamiento nuevas que se han aplicado, el pronóstico de los niños que sufren de GEPID se mantuvo sin cambios en los últimos treinta años⁷. Sin embargo, las nuevas estrategias de tratamiento, en su mayoría, no se aplican en el establecimiento de un ensayo clínico controlado (aleatorizado).

En nuestra reciente evaluación retrospectiva del enfoque actual de los niños que sufren de GEPID en los Países Bajos, observamos una amplia variedad de programas de tratamiento basados en hospitales individuales en lugar del tratamiento en el marco de un ensayo clínico oficial⁸.

Planteamiento del Problema

Creemos que hay tres componentes que contribuyen a la situación actual "heterogénea" en lugar de la aplicación de ensayos controlados aleatorios:

- En primer lugar, ¿El número limitado de ensayos clínicos podría ser el resultado de la baja incidencia de GPIDA? Al diagnosticar sólo un paciente cada año, uno podría estar menos inclinado a trabajar en el desarrollo de ensayos clínicos. Además, en ensayos (de un solo centro), la baja incidencia probablemente resulta en bajas tasas de inclusión, larga duración y un poder limitado del ensayo.

- En segundo lugar, ¿La rareza, pero también la gravedad de la enfermedad, más el hecho de que afecta principalmente a los niños, hace que sea éticamente menos atractivo para realizar la asignación al azar? Los ensayos realizados en este campo de investigación son, por lo tanto, ensayos de un solo brazo.

Para concluir, creemos que estos componentes pueden ser parcialmente responsables de la aparición de una amplia variedad de estudios de un solo centro y brazo único, que son difíciles de comparar.

Justificación

Desarrollamos un registro GEPID, el Registro SIOPE GEPID, que permite la colaboración en la realización de pruebas clínicas prospectivas internacionales fundamentadas. Además, los datos de los pacientes que participan en ensayo clínico se recopilan de forma colaborativa y estructurada.

Esta base de datos colaborativa permitirá un análisis fiable de pares en futuros estudios de brazo único para proporcionar una alternativa a los estudios aleatorios. De hecho, el Comité Pediátrico (PDCO) de la Asociación Europea de Medicamentos (EMA) ha declarado que fomenta el desarrollo de una base de datos para mejorar las comparaciones estadísticamente válidas de los estudios en enfermedades raras como GPID.

Por último, el Registro SIOPE GEPID permite el análisis de datos referentes a las características basales, la presentación clínica, las características radiológicas, la biología tumoral y la respuesta, para crear un consenso internacional sobre los criterios utilizados en los ensayos clínicos y determinar retro y prospectivamente los parámetros clínicos y biológicos que son predictores de la respuesta terapéutica. En retrospectiva, podríamos incluso ser capaces de diferenciar (mejor) las opciones de tratamiento exitosas y menos exitosas.

En México hace un año se realizó un estudio del 2005 al 2014 donde reportamos 86 casos de gliomas de tallo en menores de 18 años con una supervivencia del 10%.¹²

Hipótesis

Si se realiza recopilación de información de casos de pacientes con GEIPD en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se generará información estadística para la generación de características de estos pacientes y con ello explorarse en diversas líneas de investigación.

Objetivos

Objetivo General:

1.- El objetivo es proporcionar un conjunto de datos completo que permita la investigación colaborativa internacional en el ámbito de GEPID. El Registro SIOPE GPID fue desarrollado sobre la base de acuerdos internacionales, elaborados por una Red de Expertos que estudian y tratan GPID; La red SIOPE GPID.

Objetivos Específicos:

- 1.- Recolección de datos de hospitales locales, registros nacionales y múltiples ensayos clínicos
- 2.- Una mejor comprensión de la biología y las características clínicas de GEPID.
- 3.- Desarrollar nuevos enfoques para el diagnóstico, la evaluación de la respuesta, el tratamiento multidisciplinario y seguimiento.
- 4.- Desarrollar terapias más efectivas que mejoren la supervivencia

Por lo tanto, el trabajo del Registro SIOPE DIPG incluirá:

- Reclutamiento de todos los pacientes diagnosticados con GPID, tanto dentro como fuera de los ensayos.
- Recolección de datos de todos los pacientes inscritos en el registro.
- Establecer y apoyar colaboraciones de investigación.
- Realización de ensayos clínicos internacionales impulsados por hipótesis.

Creemos que el Registro SIOPE GEPID será de gran importancia para la realización de ensayos conjuntos. Estos ensayos conjuntos son necesarios para diferenciar entre las opciones de tratamiento exitosas y menos exitosas, con la esperanza de mejorar eventualmente las opciones de tratamiento para los niños que sufren de esta enfermedad rara, pero devastadora

Metodología de la investigación

a) Diseño y tipo de estudio: Observacional, descriptivo, prospectivo, transversal.

b) Población de Estudio Todos los pacientes pediátricos con gliomas pontinos intrínsecos difusos y focales son elegibles para el Registro SIOPE GPID del sistema nervioso central.

c) Universo de trabajo: Universo de estudio. El Registro SIOPE GPID consta de dos entidades:

- Una aplicación web y una base de datos de datos clínicos en línea CRF (www.dipgregistry.eu); Los datos clínicos se recogerán mediante el uso de formularios normalizados de informes de casos (CRF). Los CRF han sido desarrollados por la Red SIOPE GPID en estrecha colaboración con colegas de los EE.UU. y Canadá. No se incluyen identificadores personales en estos CRF.

- Un repositorio de imágenes y un sistema de análisis para imágenes radiológicas

Las imágenes de RM se cargarán en el repositorio de imágenes a través de un servidor FTP seguro o mediante CD's. No se incluyen identificadores personales en estas imágenes. La revisión de estas imágenes es realizada por un equipo de neuroradiólogos internacionales para su revisión definitiva en el registro. Las imágenes guardadas pueden además ser utilizadas con fines de investigación y educativos, mejorando el diagnóstico radiológico de estos tumores.

En el futuro, la base de datos clínicos y el repositorio de imágenes estarán vinculados a bases de datos que contienen datos biológicos de muestras de tumores (biopsia y / o autopsia) y datos de un Sistema de Encuesta de Calidad de Vida en línea.

d) Definición de variables

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medición
País	Territorio con características geográficas y culturales propias que constituyen un estado	Categoría Nominal	México
Centro de referencia	Proporciona atenciones de tipo diagnóstico y terapéutico a pacientes referidos principalmente del nivel primario de atención.	Categoría Nominal	Instituto Nacional de Pediatría
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico del glioma.	Cuantitativa discreta	Meses
Sexo	Género biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino / femenino
Fecha de diagnóstico	Diagnóstico por resonancia magnética	Unidad internacional	dd/mm/aaaa
Tiempo de presentación de los primeros síntomas	Periodo transcurrido desde el primer día de los síntomas al primer contacto con el medico	Cuantitativa discreta	Días
Antecedentes médicos de relevancia	Antecedentes personales patológico de importancia para su padecimiento actual	Cualitativa nominal	1.-Síndrome de Li-Fraumeni 2.- Otros
Historia familiar	Antecedente familiar de importancia para su padecimiento actual	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Síntomas/signos al diagnóstico	Síntoma es la referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala y signo, que es un dato "objetivo", observable por parte del especialista.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente / ausente
Hallazgos en RMN al diagnóstico	Técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar.	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Hallazgos en RMN al seguimiento	Revisión posterior del caso mediante resonancia magnética nuclear.	Cualitativa dicotómica	Presente / ausente
Protocolo de tratamiento	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de la	Cualitativa nominal	1.Radioterapia 2. Otros

	enfermedad.		
Respuesta clínica al tratamiento	La valoración de respuesta consiste en evaluar el efecto de los tratamientos recibidos sobre la historia natural de la enfermedad.	Cualitativa ordinal	Escala de Lansky 0-10
Respuesta radiológica al tratamiento	Reducción de tamaño de la masa tumoral	Cualitativa ordinal	% de reducción

e) Criterios de inclusión

- Pacientes que cuenten con reporte histopatológico de tumor cerebral
- Pacientes que hayan recibido tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN 20 de Noviembre del año 2000 al 2017
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.

f) Criterios de eliminación

- Expedientes con información incompleta requerida para el estudio.

g) Análisis Estadístico

Se utilizarán prueba de Chi cuadrada para variables de distribución normal y prueba exacta de Fisher para variables con distribución anormal, se realizarán pruebas de regresión logística para realizar asociaciones entre las variables de estudio.

i) Consideraciones éticas

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki. En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Resultados

Se analizaron 35 pacientes en un período de tiempo del se exponen los datos demográficos, predominio de sexo, edad al momento del diagnóstico así como el período de tiempo transcurrido desde el primer síntoma al llegar a la unidad hospitalaria Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Posteriormente se exponen los gráficos donde en el primero se aprecia un predominio de sexo femenino en un 54.29%; el gráfico 2, representado por barras y bigotes, se aprecia el valor mínimo (1) y el máximo (16) siendo la mediana la edad escolar.

Gráfico 1. Distribución por género

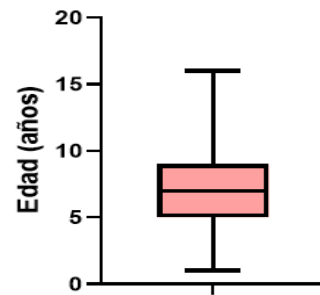
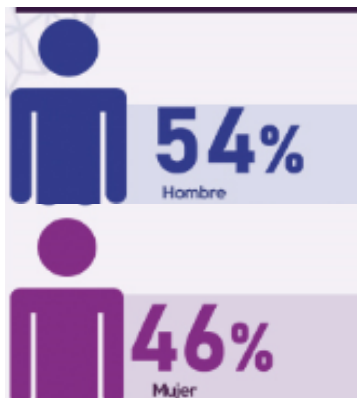
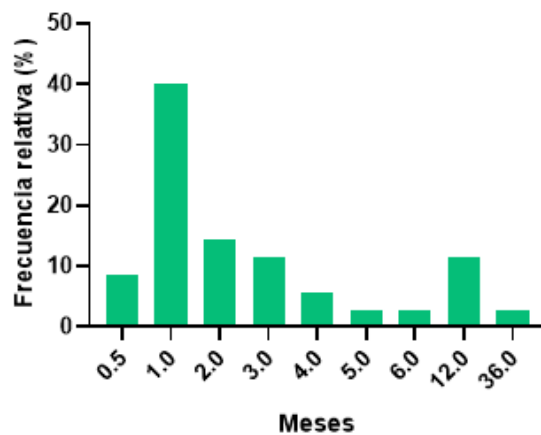


Gráfico 2. Edad de presentación

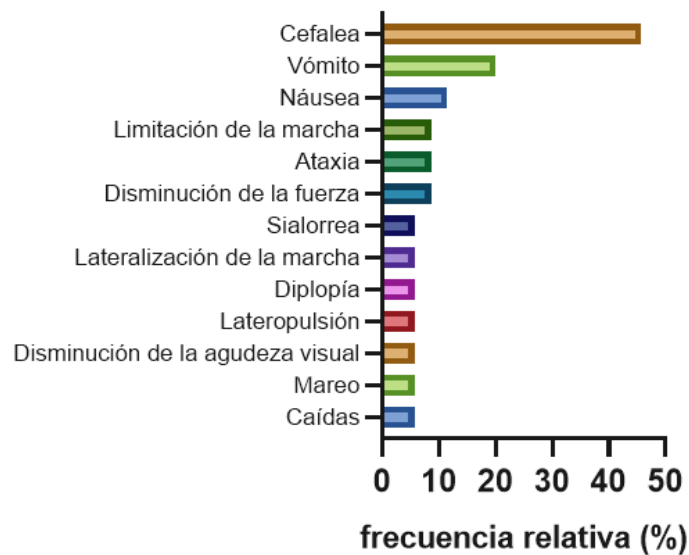
La siguiente gráfica, nos presenta que en un 40% de la población el tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el arribo al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre fue de 1 mes.

Gráfico 3. Tiempo de presentación de los primeros síntomas



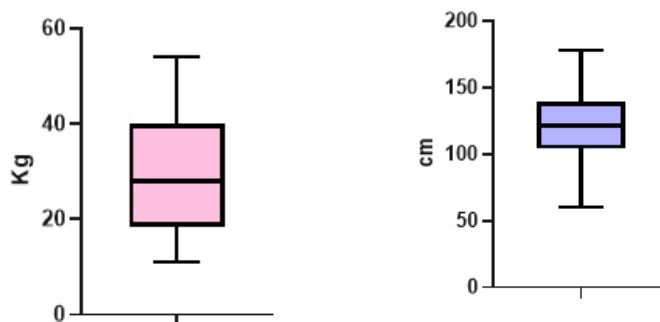
Aunado a la información previa, se presenta el gráfico 4, recopila los síntomas más frecuentes, entre los que se encuentran: cefalea, náusea y/o vómito y alteración en la marcha, este primero casi en la mitad de los pacientes.

Gráfico 4. Síntomas presentados de forma inicial



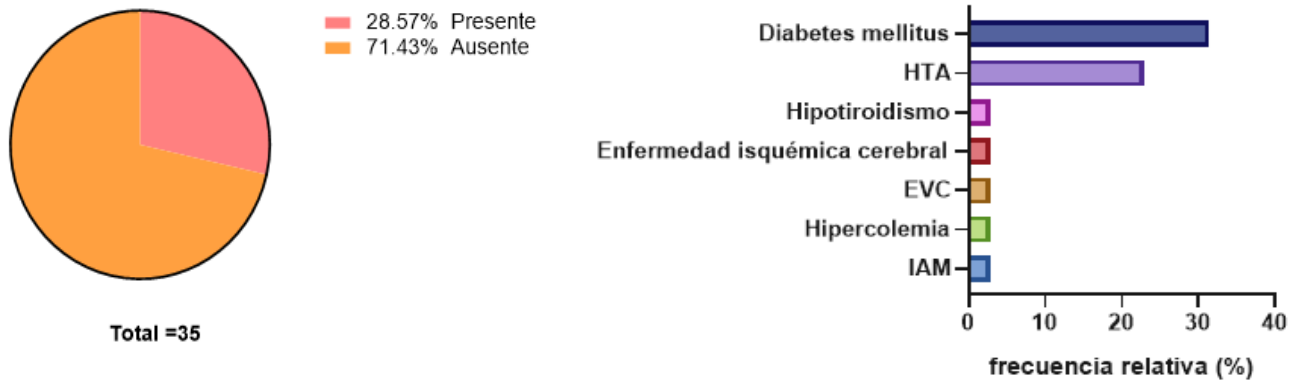
Como es un estudio realizado en población pediátrica es importante destacar el estado nutricional de los paciente con la patología descrita ya que debido a la evolución natural de la enfermedad presentan deterioro a nivel gastronutricio, los resultados arrojados en los gráficos 5 , nos indican que al inicio la mayoría de los pacientes se encontraban eutróficos.

Gráfico 5. Peso y talla al momento del diagnóstico



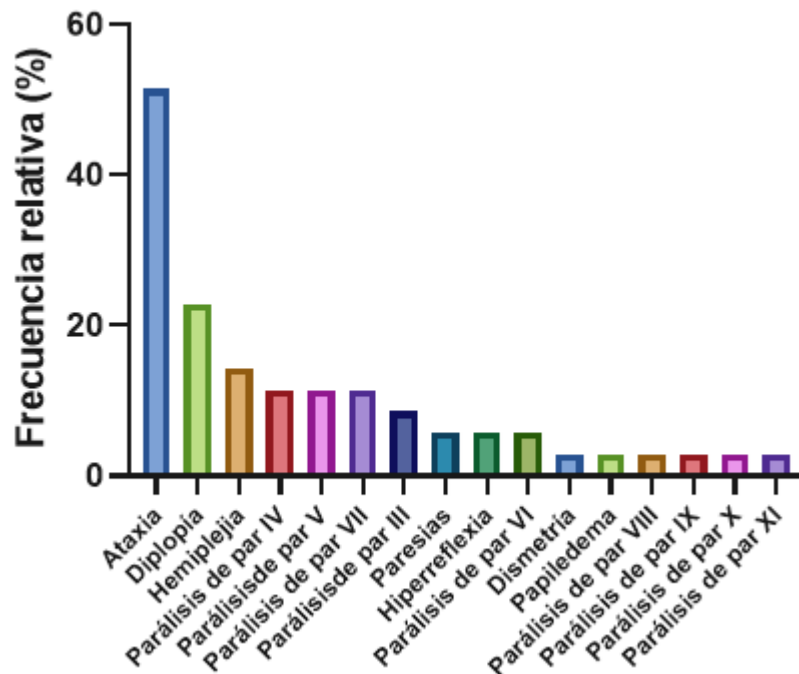
Se analizó los antecedentes familiares representados por una gráfica de pastel y una de barras tanto oncológicas como no oncológicas, respectivamente. Se obtuvo en un 28% presentaban antecedente de cáncer en la familia.

Gráfico 6. Antecedentes patológicos familiares



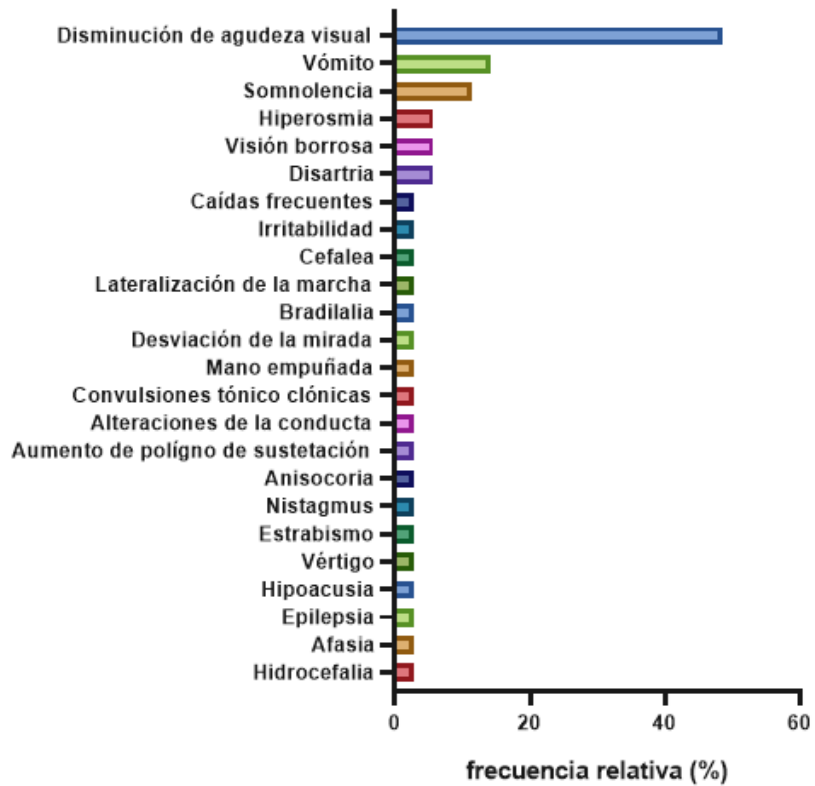
Valorados de forma integral, como parte del servicio de clínica de tumores cerebrales son evaluados por el servicio de neurocirugía, encontrando en el momento de la primera revisión, los siguientes signos, representados en la gráfica 7, siendo la ataxia, diplopía y hemiplejía los 3 principales.

Gráfico 7. Signos presentados en la 1° valoración



Los niños con este tipo de tumor cerebral, tienen una progresión acelerada, representando en el gráfico 8, los signos y síntomas que más se acentuaron durante su estancia para el abordaje diagnóstico.

Gráfico 8. Signos y síntomas acentuados en el internamiento hospitalario



Dentro del abordaje diagnóstico debe realizarse estudio de imagen de forma inicial si existe urgencia neurológica, tomografía computarizada, seguida de resonancia magnética así como biopsia. En los gráficos 9 y 10, se representa el porcentaje de biopsias realizadas y el grado histológico de acuerdo a la OMS así como el tipo de tumor en la gráfica 12.

Gráfico 9. Biopsias realizadas

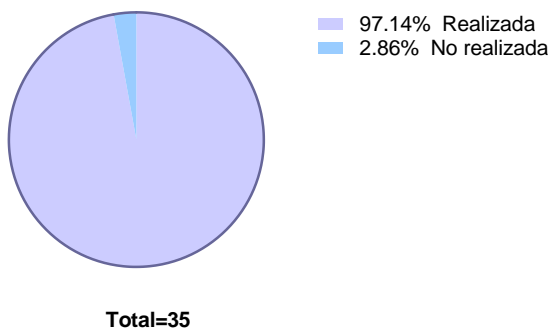
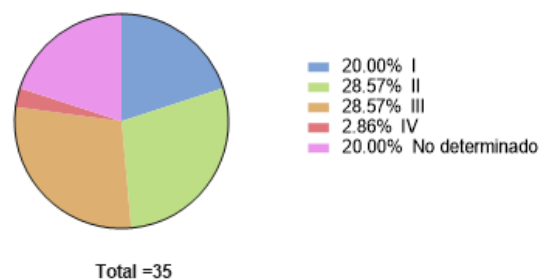
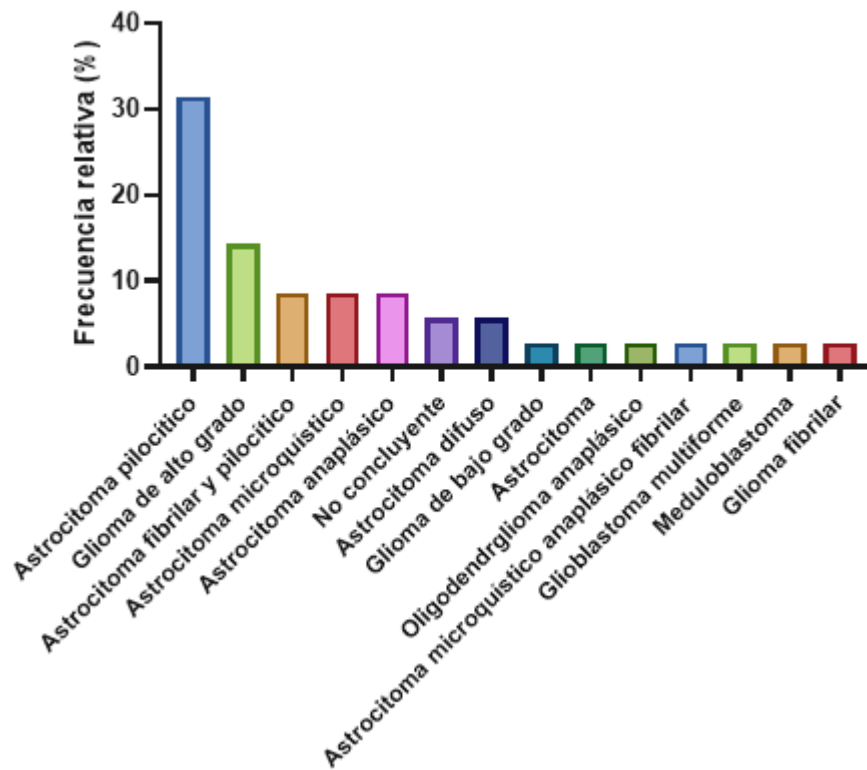


Gráfico 10. Grados histológicos de acuerdo a la OMS



En más de 30% el tipo histológico fue astrocitoma pilocítico seguido de glioma de alto grado en 14.2%.

Gráfico 11. Tipo histológico de tumor



El tratamiento es multidisciplinario, manejado como bases principales la radioterapia y quimioterapia, resaltando que debido a la evolución de este tipo de tumor debe existir una base de soporte y calidad de vida, se aprecia en la gráfica 12 y 13, por lo que se analizó el porcentaje de pacientes que requirieron gastrostomía, trasqueostomía e incluso la propia derivación ventrículo-peritoneal. Analizando los resultados:

Gráfico 12. Tratamiento aplicado

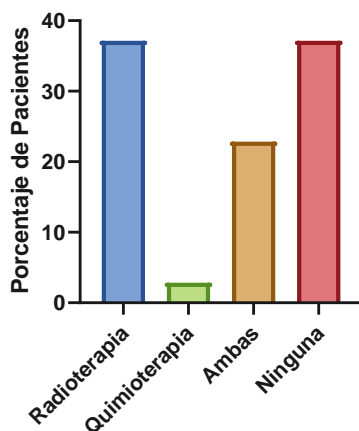
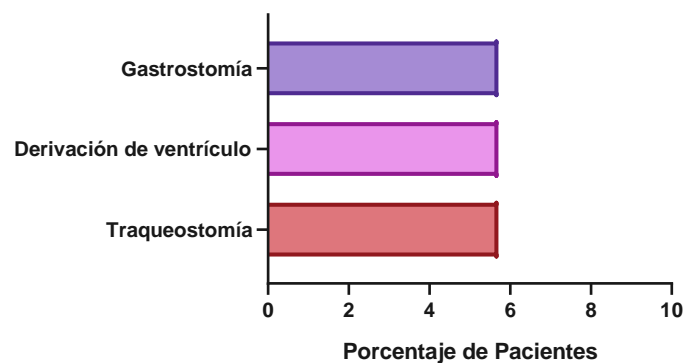
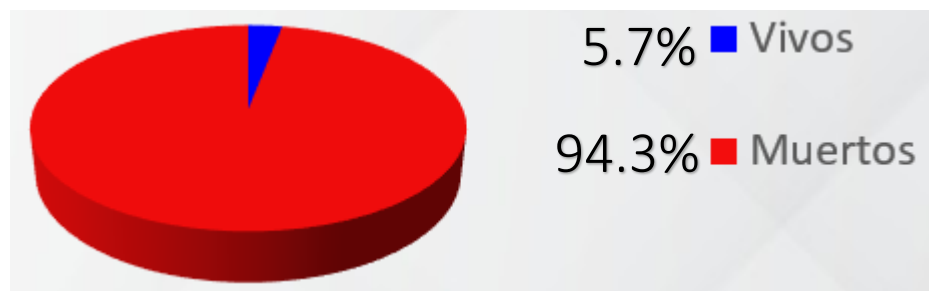


Gráfico 13. Cirugía realizada



En relación al actual de la población estudiada un 94.3% fallecidos y sólo 1 vivo, representado por el 5.7% restante.



Discusión

En relación a lo reportado en la literatura la incidencia hombre y mujer es igual, en nuestro estudio se obtuvo un ligero predominio de sexo masculino en un 54%. Teniendo un pico bimodal; con una mediana de edad de 6 a 7 años en el momento del diagnóstico la otra de edad de 34 años; con respecto a nuestra población la mediana fue en la edad de 5-8 años coincidiendo con lo reportado.

La presentación de DIPG se caracteriza por signos y síntomas neurológicos que se desarrollaron rápidamente durante 1 a 6 meses antes de la presentación; en relación a lo obtenido por nuestro estudio más del 80% los presentó en este lapso de tiempo.

Los signos y síntomas clásicos pueden incluir signos del tracto largo, parálisis craneal además de síndrome cerebeloso; alrededor del 30% de los pacientes con DIPG sufren un aumento de la presión intracraneal, debido a la expansión de la protuberancia. De los pacientes estudiados en un primer interrogatorio el síntoma más frecuente fue la cefalea y a la exploración más detallada resulta ser los síntomas reportados los presentados por la población de Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ataxia, diplopía y hemiplejía).

Los criterios aceptados para el diagnóstico de DIPG incluyen síntomas que duran más de 6 meses; la presencia de al menos 2 síntomas de las 3 disfunciones del tronco encefálico e infiltración de más del 50- de la protuberancia; los pacientes del estudio presentaron afección principalmente a nivel visual, coordinación y datos de hipertensión intracraneana.

Sin embargo, en más de 90% se realizó biopsia, en general, la biopsia de tejido de las lesiones de tumores cerebrales suele ser necesaria para un diagnóstico adecuado y una selección de tratamiento adecuada. La mayoría de los neurocirujanos no realizan una biopsia de tejido, ya que afecta tanto la calidad de vida como la función de los pacientes con DIPG. El aumento de la necesidad de mejorar el pronóstico de DIPG y lograr avances en la comprensión de la biología de DIPG lleva a reconsiderar la biopsia en DIPG. Muchos centros demostraron la seguridad y viabilidad de la biopsia DIPG con baja morbilidad y mortalidad; en la serie expuesta sólo dos pacientes, correspondientes al 2.86% presentaron parálisis del par VI y VII. Y de acuerdo al grado histológico de la OMS los más frecuentes fueron el III y IV; como lo reportado en la literatura que los más frecuentes son aquellos de alto grado.

El estándar de atención para los niños con DIPG sigue siendo a lo largo de los últimos 40 años, la radioterapia, bien comprobado que aumenta la supervivencia global en unos 3-6 meses. El papel de la quimioterapia se ha estudiado ampliamente en DIPG, la temozolamida con radioterapia no ha producido ninguna mejora significativa en el resultado de los niños con DIPG y se asocia con una mayor toxicidad en comparación con la radioterapia sola. Se necesitan nuevas modalidades de tratamiento para mejorar el

resultado de estos pacientes, se asocia con una mayor toxicidad en comparación con la radioterapia sola; cerca del 40% recibió sólo quimioterapia, menos del 20% tanto quimioterapia como radioterapia y cerca del 35% ningún tratamiento.

En una cohorte retrospectiva de niños, 0-18 años, en Londres; se analizaron síntomas, intervenciones y servicios durante 12 semanas previas a la muerte; en más del 78% de los pacientes con DIPG, surgieron problemas relacionados con la movilidad, la deglución, la comunicación, la conciencia y la respiración durante la etapa terminal de la enfermedad; por lo que en la serie de casos presentados en este estudio aproximadamente hasta en un 50% se le proporcionó gastrostomía y traqueostomía.

Los gliomas de tallo cerebral, tumores fatales. 85% son de alto grado, correspondiendo a gliomas pontinos intrínsecos difuso. Tienen el peor pronóstico, ocurre un 90% de muertes en los 2 años posteriores al diagnóstico.¹² El glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) es un tumor pediátrico maligno letal que crece de manera difusa en la protuberancia; en la serie expuesta más del 95% fallecieron, siendo sólo un paciente el que se encuentra vivo, por lo que debe enfatizarse en la biología molecular para esclarecer este estado del paciente.

Conclusión

El DIPG es una entidad con un curso rápidamente progresivo y con un pronóstico uniformemente fatal; hasta el momento no se cuenta con una opción de manejo curativo, siendo imposible la resección quirúrgica dada su localización, la radioterapia es el único tratamiento con intención paliativa en estos pacientes, con resultados transitorios. El estudio de la biología molecular de este tumor puede permitir el desarrollo de dianas terapéuticas. Los niños con DIPG experimentan una multitud de síntomas que requieren cuidados intensivos multidisciplinarios al final de la vida.

La elaborada patogénesis molecular, la estricta regulación de la barrera hematoencefálica y la elocuente ubicación han contribuido a la falta actual de mejoras en el pronóstico de DIPG. La radioterapia sigue siendo el pilar de la atención. Sin embargo, con una comprensión cada vez mayor de su genética, un número creciente de prometedores estudios preclínicos modelos y técnicas novedosas para superar las limitaciones de la administración eficaz de fármacos.

El enfoque de los cuidados paliativos surgió de una conciencia de las decisiones tomadas por las familias afectadas. Debe proporcionarse un equipo multidisciplinario en atención paralelo, con terapia simultánea paliativa y dirigida al tumor. El panorama del manejo centrado en tumores en DIPG está cambiando. El uso creciente de modalidades de diagnóstico incluyendo biopsias, autopsias y perfiles moleculares, e innovaciones terapéuticas como la convección mejorada la administración del tratamiento puede influir en la experiencia de la enfermedad y necesidades de cuidados paliativos en formas que actualmente no están claras.

La red DIPG de la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica (SIOPE) es otro ejemplo de esfuerzo colaborativo para desarrollar registros y repositorios de imágenes en DIPG. Se estableció como parte de SIOPE Brain Tumor Group. La red y el registro SIOPE DIPG incluye 27 países. Afortunadamente, SIOPE DIPG Network y el registro trabajan en estrecha colaboración con IDIPGR para avanzar en los resultados de la investigación DIPG. Además, informaron 49 ensayos que involucran a un solo centro. La rareza y letalidad de la enfermedad DIPG obligan a la colaboración en diferentes aspectos (básicos y clínicos) para producir un impacto transnacional tocado en la práctica en un futuro próximo.

Tener un modelo confiable y aplicable para predecir la supervivencia en pacientes con DIPG es de gran relevancia clínica. El modelo de predicción de supervivencia será particularmente útil para la estratificación de los pacientes por gravedad de la enfermedad antes de que se inscriban en los ensayos clínicos, o para la interpretación de los resultados del tratamiento en función de la estratificación del riesgo. La estratificación es importante para determinar si un cambio observado en la supervivencia puede atribuirse a la nueva intervención terapéutica o, alternativamente, al sesgo de selección.

Actualmente, las diversas series de casos de DIPG no incluye variables biológicas. Castel y col. Recientemente se demostró que el tipo de mutación de la histona H3 es una variable pronóstica importante de supervivencia. Según los descubrimientos recientes, los riesgos se definen clínico-radiológicamente probablemente se basan en variaciones biológicas subyacentes. Sin embargo, dado que las biopsias todavía no se realizan de forma rutinaria en el mundo ni el análisis genético, para la mayoría de los pacientes, el material tumoral del estado mutacional no está todavía disponible fácilmente.

De hecho, hasta que se realicen biopsias de forma rutinaria, un modelo que incluya variables biológicas todavía no sería generalizable. Hacemos hincapié en el valor del descubrimiento de variables biológicas, pero subrayamos la utilidad clínica actual y la versatilidad de este modelo clínico-radiológico para estratificar fácilmente a los pacientes con DIPG sin un análisis biológico extenso. En el futuro, cuando las biopsias se conviertan en un estándar de atención, la incorporación de variables biológicas puede mejorar aún más el modelo de predicción de supervivencia DIPG, pero hasta ese momento, este modelo clínico-radiológico puede desempeñar de identificación de los pacientes DIP por ello se debe destacar y recopilar datos a nivel nacional para obtener una muestra más representativa y con ello tener datos más consistentes acerca de la epidemiología, síntomas, tratamiento e insistir en el análisis molecular de los pacientes para una mejor estratificación y esclarecer el pronóstico de aquellos pacientes que no es un desenlace totalmente fatal y ofrecer oportunamente un tratamiento dirigido de ello deriva la importancia de un registro como es el SIOPE y la participación de un Centro Médico de un país de medianos y bajos ingresos como lo es el hospital 20 de Noviembre para lograr unificación de la identificación y manejo de los pacientes con glioma intrínseco difuso de tallo.

Referencias bibliográficas

1. Jansen, M. H. A. H. et al. Diffuse intrinsic pontine gliomas: A systematic update on clinical trials and biology. *Cancer Treat. Rev.*38, 27–35 (2012).
2. Minturn, J. E. & Fisher, M. J. Gliomas in children. *Curr. Treat. Options Neurol.*15, 316–27 (2013).
3. Sun, T., Wan, W., Wu, Z., Zhang, J. & Zhang, L. Clinical outcomes and natural history of pediatric brainstem tumors: with 33 cases follow-ups. *Neurosurg. Rev.*36, 311–9; discussion 319–20 (2013).
4. Tanizaki, Y. et al. Clinicopathological features of human brainstem gliomas. *Brain Tumor Pathology* (2012).
5. Khuong-Quang, D.-A. et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol.*124, 439– 47 (2012).
6. Wu, G. et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat. Genet.*44, 251–3 (2012).
7. Hargrave, D., Bartels, U. & Bouffet, E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol*7, 241–248 (2006).
8. Veldhuijzen van Zanten, S. E. et al. A twenty-year review of diagnosing and treating children with diffuse intrinsic pontine glioma in The Netherlands. *Expert Rev. Anticancer Ther.*15, 157– 64 (2015).
9. Wilne, S. et al. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta- analysis. *The lancet oncology*8, 685–695 (2007).
10. Barkovich, A. J. et al. Brain Stem Gliomas: A Classification System Based on Magnetic Resonance Imaging. *Pediatr. Neurosurg.*16, 73–83 (1990).
11. Eisenhauer, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*45, 228–247 (2009).
NEURO-ONCOLOGY. Abstracts. HG-66. BRAIN STEM GLIOMA NATIONAL REGISTRY:PILOT.neurooncology.oxfordjournals.org/content/18/.../iii62.5.full.pdf
12. Byron SA, Tran NL, Halperin RF, et al. Prospective feasibility trial for genomics-informed treatment in recurrent and progressive glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2018;24: 295–305.
13. Gupta N, Goumnerova LC, Manley P, et al. Prospective feasibility and safety assessment of surgical biopsy for patients with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol* 2018;20:1547–55
14. Plessier, A., Le Dret, L., Varlet, P., Beccaria, K., Lacombe, J., Mériaux, S., et al. (2017). New in vivo avatars of diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPG) from stereotactic biopsies performed at diagnosis. *Oncotarget*, 8(32), 52543–52559.
15. Pfaff, E., El Damaty, A., Balasubramanian, G. P., Blattner-Johnson, M., Worst, B. C., Stark, S., et al. (2019). Brainstem biopsy in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma in the era of precision medicine: the INFORM study experience. *European Journal of Cancer*, 114, 27–35.

16. Becher, O. J. (2019). CDK4/6 and diffuse intrinsic pontine glioma - evaluate at diagnosis? *EBioMedicine*, 44, 16–17.
17. Hoffman, L. M., Veldhuijzen van Zanten, S. E. M., Colditz, N., Baugh, J., Chaney, B., Hoffmann, M., et al. (2018). Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *Journal of Clinical Oncology*, 36(19), 1963–1972.
18. Veldhuijzen van Zanten SE, Cruz O, Kaspers GJ, Hargrave DR, van Vuurden DG; SIOPE DIPG Network (2016) State of affairs in use of steroids in diffuse intrinsic pontine glioma: an international survey and a review of the literature. *J Neurooncol* 128:387–394
19. Therapeutic alliance and group cohesion in an online support program for adolescent and young adult cancer survivors: lessons from "Recapture Life". McGill BC, Sansom-Daly UM, Wakefield CE, Ellis SJ, Robertson EG, Cohn RJ. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017
20. End of life care in adolescents and young adults with cancer: experience of the adolescent unit of the Institut Gustave Roussy. Cohen-Gogo S, Marioni G, Laurent S, et al. *Eur J Cancer*. 2011;47:2735–2741.