

11237
204

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

GLIOMAS DE TALLO CEREBRAL EN NIÑOS

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

1992-2002

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DR. ARY PEREZ JARAMILLO

DIRECTORA DE TESIS: DRA. AURORA MEDINA SANSON

MEXICO D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SEPTIEMBRE 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

GLIOMAS DE TALLO CEREBRAL EN NIÑOS

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

1992-2002

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DR. ARY PEREZ JARAMILLO



**SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA**

2003

DRA. AURORA MEDINA SANSON

DIRECTORA DE TESIS



**SUBDIRECCION DE ORGANIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

ANTECEDENTES	6
Introducción.....	6
Epidemiología.....	6
Etiología.....	7
Patogénesis.....	8
Clasificación.....	9
Cuadro clínico.....	10
Diagnóstico.....	11
Tratamiento.....	12
Pronóstico.....	14
Clasificación OMS.....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	18
HIPÓTESIS.....	18
MATERIAL Y METODOS.....	19
VARIABLES.....	19
Definiciones operativas.....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	22

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
RESULTADOS.....	23
GRAFICAS.....	28
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	36
ANEXOS.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme vivir en este mundo para hacer de él un mundo mejor. Tu sabes que tienes mi vida para ayudar siempre a los demás, gracias por darme el don de curar.

A mi papá , siempre serás mi ejemplo a seguir. Ojalá y algún día llegue a parecerme un poco a tí.

Gracias por enseñarme el camino para lograr todo lo que me he propuesto y por acompañarme siempre en él. Este triunfo es tuyo.

A mi mamá , por ser siempre mi consuelo en mis momentos difíciles y mi fuente de energía para seguir siempre adelante. Gracias por traerme a este mundo y por tus bendiciones.

A mi Pily , que aunque lejos, muy lejos siempre, se siente tu apoyo y tu cariño, lo volvimos a lograr hermanita! Como siempre...

A mi tío Temo por compartirme su conocimiento, sus consejos y por ser un ejemplo para ser cada día mejor en la medicina.
Nunca es suficiente, gracias por grabarlo en mi cerebro.

A mi mounstrix por tantas y tantas cosas, sin ti esto no hubiera sido posible. Solo tú sabes cuantas horas de esfuerzo nos costó lograrlo juntos. Gracias por tu amor y tu apoyo incondicional.

A todos los niños del Hospital Infantil de México por compartirme sus vidas y enseñarme todo lo que sé. Nunca acabaré de agradecerles. Siempre estarán en mi mente y mi corazón.

A Jacob, siempre serás mi angelito.

Leslie disfruta tu nueva vida , tus ganas de vivir siempre serán mi recordatorio de que debo darte todo. Que bueno que lo logramos.

A todos los niños que aparecen en esta tesis. Gracias.

A la Dra. Aurora Medina por compartirme sus conocimientos, su tiempo y su inspiración para continuar adelante aunque parezca que en el camino no hay luz. Todo sea por los niños.

ANTECEDENTES

Introducción

Los Tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) representan un grupo muy heterogéneo de neoplasias, agrupadas por su localización. Como grupo constituye la neoplasia sólida maligna más frecuente en edad pediátrica. Las neoplasias gliales conforman más de la mitad de los tumores primarios del SNC que ocurren en niños y adolescentes y estas comprenden tumores astrocíticos, ependimarios y oligodendrogiales (1). La localización en el tallo es relativamente rara y ocupa alrededor del 10% de las neoplasias gliales.

Epidemiología

Cada año se diagnostican entre 1500 a 2000 nuevos casos de tumores del SNC en niños, lo que representa una tasa de 2.5 a 4 casos por cada 100,000 niños (2), de las cuales, más de la mitad son de estirpe glial. El pico de incidencia de los tumores del SNC en niños varía dependiendo de la estirpe histológica. Las neoplasias gliales muestran un pico alrededor de los 7 años, con un ligero predominio del sexo masculino, este pico de edad es el mismo en las neoplasias del tallo(3)

Aproximadamente el 50% de los tumores cerebrales que ocurren en niños mayores de 1 año tienen localización infratentorial, aunque en lactantes predominan los supratentoriales, la mayoría son gliomas de bajo grado y tumores

neuroectodérmicos primitivos. Los más frecuentes en la infancia son los astrocitomas y el meduloblastoma (4 - 5).

Etiología

Está bien establecida la relación que existe entre dosis altas de radiación y mayor incidencia de tumores del SNC. Su asociación con exposición a dosis baja es controvertida.

Se ha identificado el carácter genético de algunas neoplasias del SNC, particularmente los gliomas asociados con neurofibromatosis y otras facomatosis. De igual manera, los gliomas y meduloblastomas son componentes del síndrome de cáncer familiar conocido como Li Fraumeni. Esta descrito que el 16% de los pacientes con tumores del sistema nervioso tienen una historia familiar de cáncer (6).

Hasta el momento existe poca información acerca de la relación entre factores ambientales y tumores primarios del SNC. Sin embargo si se ha documentado aumento en la incidencia de estas neoplasias (7)

Se ha encontrado una relación entre la ocupación del padre y el desarrollo de tumores cerebrales. La industria del papel y artes gráficas, en refinерías de químicos y petróleo, en la agricultura y en trabajos relacionados con el uso de

metales, aunque la asociación más consistente es la exposición del padre a pinturas (8).

El tabaco, alcohol y patrones dietéticos no se han relacionado como causa de estos.(9)

Las lesiones por trauma craneal se han asociado con la aparición de meningiomas, pero no con astrocitomas (10,11).

Patogénesis

La patogénesis molecular de los tumores del SNC esta basada en dos conceptos de oncogénesis que pueden ser aplicados a los tumores primarios del cerebro.

El primero indica que los oncogenes pueden potenciar o iniciar la mitosis celular, expresándose inapropiadamente en células neoplásicas. Con certeza factores de crecimiento y sus receptores están envueltos en estos procesos incluyendo al factor de crecimiento derivado de plaquetas, el cual es codificado en su subunidad B por el oncogen c-sis, y el receptor del factor de crecimiento epidérmico del cual su gen es homólogo al oncogen c-erb B.

El segundo concepto sostiene que la oncogénesis de los tumores cerebrales es debida a la perdida de las secuencias de supresión tumoral de las células neoplásicas, basándose en este concepto se realizan los últimos estudios de terapia génica intentando reemplazar previa identificación a los genes defectuosos(12).

CLASIFICACIÓN

La mayoría de los sistemas de clasificación actualmente empleados se basan en criterios morfológicos. El sistema modificado de la OMS para tumores pediátricos toma en cuenta además de las entidades morfológicas, los grados de anaplasia y la localización dentro del SNC (13).

En términos generales, los gliomas comprenden neoplasias tanto benignas como malignas que incluyen tumores astrocíticos, ependimarios, oligodendrogiales y gliomas mixtos.

Generalmente se clasifican en grados del I al IV de acuerdo a su velocidad de crecimiento. Grado I crecimiento lento, Grado IV crecimiento rápido. (9, 10).

Desde el punto de vista de localización se clasifican en supratentoriales e infratentoriales. Los tumores supratentoriales incluyen aquellos que ocurren en la región selar o supraselar y en los hemisferios cerebrales. Los tumores selares y supraselares comprenden aproximadamente el 20% de los tumores cerebrales infantiles. Las neoplasias infratentoriales incluyen Astrocitoma cerebelar (por lo general pilocítico, pero también fibrilar y de alto grado), Meduloblastoma (tumor neuroectodérmico primitivo), Ependimoma (de grado bajo o anaplástico), Glioma del tallo encefálico y al tumor Teratoide atípico maligno (13).

El Cuadro 1 detalla la clasificación de la OMS de los Tumores del Sistema Nervioso Central.

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas de las neoplasias del SNC son diversas y dependen mas de la edad y la localización que del subtipo histológico (10). Los datos iniciales son inespecíficos. Muchos niños tienen episodios recurrentes de cefalea, nausea o vomito sin déficit focal. Estos síntomas sugieren la presencia de incremento en la presión intracraneana, comúnmente presentada en los tumores de fosa posterior, región pineal y supraselar causantes de obstrucción del flujo ventricular debido a hidrocefalia(4-5).

Las manifestaciones clínicas también dependen de la edad, en la mayoría de los lactantes se presenta irritabilidad, listlessness, regresión del desarrollo psicomotor y macrocefalia. Sin embargo en escolares se encuentran manifestaciones clínicas más definidas como cefalea, nausea y vómito aunadas a manifestaciones de déficit focal. Los signos cerebelosos como ataxia, dismetría y disdiadococinecia están casi siempre presentes en los tumores de la fosa posterior. La afección de pares craneales frecuentemente acompaña a los tumores del tallo cerebral y generalmente comprometen el VI y VII par, sin embargo se puede observar compromiso de todos los nervios que emergen de surco bulbotuberancial.

Diagnóstico

La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN), con o sin medio de contraste, pueden ser usados como medios diagnósticos de tumores cerebrales ante la sospecha de estos. Estos estudios tienen la capacidad de detectar el 95% de los tumores del SNC (5).

En niños la determinación de alfa feto proteína y gonadotropina coriónica humana en sangre y líquido cefalorraquídeo, puede ser útil para el diagnóstico de tumores de células germinales no germinomatosos.

El estudio histopatológico proporciona el diagnóstico definitivo de esta entidad, sin embargo, en algunas neoplasias, a la inaccesibilidad quirúrgica y al alto riesgo inherente al procedimiento, llega a ser aceptado establecer el diagnóstico con el cuadro clínico y estudios de imagen muy característicos, tal es el caso de las neoplasias del tallo y de algunos tumores de células germinales en los que los marcadores tumorales positivos pueden eliminar la necesidad de biopsia (14-15).

En el estudio de tumores del SNC en niños deben descartarse procesos infecciosos, otras lesiones ocupativas (absceso cerebral), tumores metastásicos (infrecuente en niños), hemorragia secundaria a traumatismo, defectos congénitos (malformaciones arteriovenosas, hamartomas, displasia cerebral), desordenes psiquiátricos, gastrointestinales y anorexia nerviosa.

Tratamiento

El tratamiento en este tipo de cáncer en niños, ha sufrido varios cambios con el paso del tiempo, principalmente debidos a la observación de efectos severos adversos y al resultado con respecto a la sobrevida de estos pacientes, aunque aún queda mucho por desarrollar en este campo.

Cirugía

En la mayoría de las neoplasias del SNC la piedra angular del tratamiento, es la resección quirúrgica, constituye uno de los principales determinantes de sobrevida en estos pacientes. Sin embargo, algunas neoplasias son inaccesibles al manejo quirúrgico, como es el caso de los gliomas infiltrantes del tallo cerebral. En las lesiones no infiltrantes del puente y cervicomedulares la cirugía puede ser de utilidad.

Radioterapia

La radioterapia representa un componente importante en el manejo de la mayoría de los tumores del SNC, sin embargo en niños su empleo se ve muchas veces limitado por la edad, pues antes de los 5 años el proceso de sinaptogénesis es muy activo y antes de los 3, continua la expansión en número y tamaño de las células cerebrales. Dadas las alteraciones que causa sobre el desarrollo del SNC en menores de 3 años se prefiere utilizar quimioterapia postoperatoria en estas edades(17).

La radiación craneoespinal es recomendada en el tratamiento de tumores que diseminan a través del neuroeje como el meduloblastoma, pero en tumores invasivos localizados como el glioma maligno únicamente se radian el tumor y los márgenes de cerebro que lo rodean.

Las dosis convencionales de radiación van de 5000 a 6000 cGy aplicados diariamente en fracciones de 180 a 200cGy. Generalmente el manejo se instaura hasta por 5 a 6 semanas(4). Esta descrito que la radioterapia hiperfraccionada ha mostrado incremento en la progresión de sobrevivida libre (15).

Quimioterapia

La adición de quimioterapia al régimen radioterapéutico ha incrementado la supervivencia media para algunos tumores como el meduloblastoma de alto riesgo y el astrocitoma de alto grado que rodean al tallo encefálico. Su uso ha demostrado beneficio en el tratamiento postoperatorio de niños con neoplasias cerebrales malignas, en algunos pacientes con gliomas de bajo grado irresecables y ha permitido retrasar hasta por varios años la radiación en niños muy pequeños (14).

En niños mayores con tumores malignos, la quimioterapia neoadyuvante (preirradiación) asegura la penetración de los fármacos al sitio afectado, antes de que la radiación haga su efecto y cause cambios vasculares locales, además de

que puede tener un efecto citorreductor optimizando el beneficio de la radioterapia (15-16-17).

Así mismo, los efectos tóxicos hematológicos pueden ser menos severos si la quimioterapia es administrada antes de la radioterapia, logrando que se toleren mejor los tratamientos intensivos.

El uso de factores estimulantes de crecimiento de colonias, ha facilitado la administración de dosis más altas, ya que reduce la mielosupresión (15).

Pronóstico

El pronóstico para cada tipo de tumor del SNC es diferente, depende de la estirpe histológica, localización, edad, del comportamiento específico de cada neoplasia y algunos autores han considerado al tratamiento empleado como otro de los factores pronósticos. Aunque algunos son comunes a las distintas neoplasias del SNC, se han establecido factores pronósticos para cada tipo de tumor (14).

Históricamente la supervivencia en lactantes con tumores del SNC ha sido menor que en niños mayores. Se ha reportado una supervivencia a 5 años alrededor del 30% en niños menores de 2 años al diagnóstico que contrasta con un 57% de supervivencia a 5 años en niños con edades entre 10 y 14 años (para todas las variedades) (18).

En gliomas del tallo cerebral, la supervivencia a 2 años en nuestro medio y en el resto del mundo no supera el 10%. El pronóstico de estas neoplasias puede verse mejorado significativamente cuando la resección del tumor es completa o cercana a la total, sin embargo esto sólo es posible en lesiones focales del puente. Otros autores mencionan que el sitio de la lesión es independiente del pronostico.

En cuanto al género parece ser que las niñas tienen un mejor pronostico, observándose una supervivencia más prolongada (19) .

Cuadro 1. Clasificación de la OMS de los tumores del Sistema Nervioso Central

Neoplasias Infratentoriales

1. Astrocitoma cerebelar (por lo general pilocítico, pero también fibrilar y de alto grado)
2. Meduloblastoma (tumor neuroectodérmico primitivo)
3. Ependimoma (de grado bajo o anaplásico)
4. Glioma del tallo encefálico (suele diagnosticarse sin biopsia, por medio de una TAC (puede ser de alto o bajo grado))
5. Teratoide atípico

Neoplasias Supratentoriales

1. Craneofaringioma se presenta en el 6 al 9% de los tumores del SNC de los niños.
2. Gliomas diencefálicos (del quiasma, hipotalámico o talámico o ambos) por lo general de bajo grado
3. Tumores de células germinales (germinoma o no germinomatoso) 3 a 5%

Otros tumores que ocurren de forma supratentorial incluyen los siguientes:

1. Astrocitoma o glioma de bajo grado (grado 1 o grado 2) se presenta en un 50% de los tumores del SNC de los niños.
2. Astrocitoma de alto grado o maligno (astrocitoma anaplásico, glioblastomas multiformes (grado 3 o grado 4))
3. Glioma mixto (de alto o bajo grado)
4. Oligodendroglioma (de alto o bajo grado)
5. Tumor neuroectodérmico primitivo (neuroblastoma cerebral) meduloblastoma comprende el 20% de los tumores del SNC de los niños.
6. Ependimoma (de bajo grado o anaplásico) comprende del 5 al 10% de los tumores del SNC de los niños, comúnmente ocurre dependiente del cuarto ventrículo pudiendo invadir la medula espinal.
7. Meningioma
8. Tumores del plexo coroideo (papiloma y carcinoma)
9. Tumores pineales parenquimales (pineoblastoma, pineocitoma o tumor parenquimal pineal mixto) Conocido también como tumor de células germinales, comprendiendo del 3 al 5 % de los tumores del SNC de los niños.
10. Tumor glial neuronal y neuronal mixto (ganglioglioma, ganglioglioma desmoplásico infantil, tumor neuroepitelial disembrionárico) 3% de los tumores del SNC de los niños.
11. Los tumores del cordón espinal del sistema nervioso central primario componen aproximadamente el 2% de los tumores del SNC en los niños. (12)

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la Experiencia del Hospital Infantil de México en el tratamiento de los gliomas del tallo cerebral?

JUSTIFICACION

La terapia estándar en gliomas de tallo ha consistido en el uso de radioterapia después del diagnóstico, dejando un papel mínimo a la quimioterapia, que la mayoría de las veces se usa en forma adyuvante o como radiopotenciador. Sin embargo, siguiendo esta conducta la supervivencia de pacientes con Gliomas del tallo cerebral en nuestro medio y el resto del mundo no supera el 10% a dos años para los tumores infiltrantes difusos, que son la mayoría.

Debido a los resultados actuales en el tratamiento de estos tumores, en 1997 se introdujo en algunos pacientes el uso de quimioterapia prerradiación. El esquema VAC intenso (Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida a dosis alta) fue propuesto para el tratamiento de niños con glioma de tallo en un intento de mejorar la supervivencia.

En este estudio, al analizar la experiencia de nuestro hospital en el tratamiento de estas neoplasias, podremos conocer los resultados hasta ahora obtenidos con el uso de quimioterapia prerradiación y compararlos con la terapia estándar.

OBJETIVOS

General

Conocer la experiencia en el tratamiento de los gliomas del tallo cerebral dentro de nuestro hospital.

Específicos

- Conocer la incidencia de gliomas de tallo en la población del Hospital Infantil de México en un periodo de 11 años.
- Conocer las características de presentación de la enfermedad (edad, sexo, cuadro clínico, etc.)
- Analizar los resultados obtenidos en el tratamiento de este grupo de pacientes dentro de nuestro hospital.
- Conocer si el uso de quimioterapia prerradiación mejora el tiempo de estos pacientes y sus condiciones (rendimiento físico) durante el tiempo de vida.

HIPOTESIS

El empleo de quimioterapia en el tratamiento de los astrocitomas del tallo cerebral ha mejorado el tiempo de sobrevivida y la calidad de vida con respecto a los pacientes que sólo reciben radioterapia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Diseño de la Investigación

- Serie de Casos
- Transversal
- Observacional
- Descriptivo

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Astrocitomas de tallo cerebral en niños

VARIABLES

- Edad
- Género
- Localización del tumor dentro del tallo
- Tratamiento empleado
- Respuesta a Tratamiento
- Complicaciones durante el tratamiento
- Escala de Karnofsky antes de tratamiento y durante el tiempo de vida
- Supervivencia Libre
- Supervivencia global

Definición Operativa de las Variables

- **Edad:** variable cuantitativa continua.
- **Género:** variable cualitativa nominal dicotómica (masculino, femenino)
- **Localización del tumor dentro del tallo:** distinguiendo tres categorías, puente, bulbo y cervicomedular.
- **Tratamiento empleado:** 1) radioterapia (RT) sola, 2) radioterapia + quimioterapia adyuvante (RT+QT) y 3) quimioterapia prerradiación + radioterapia + quimioterapia adyuvante (QT+RT+QT) u otro.
- **Respuesta a Tratamiento.** Se emplean los criterios internacionales de respuesta en cáncer:
 - 1) **Respuesta Completa (RC):** desaparición de todas las lesiones previamente existentes, sin aparición de nuevas lesiones.
 - 2) **Muy Buena Respuesta Parcial (BRP):** Reducción de más del 90% de las lesiones, sin desaparición total del tumor.
 - 3) **Respuesta Parcial (RP):** Reducción del 50 al 90% en el tamaño de las lesiones.
 - 4) **Respuesta Mínima:** cualquier disminución menor al 50% en el tamaño de las lesiones
 - 5) **Enfermedad estática:** sin cambios aparentes en el tamaño de las lesiones.
 - 6) **Progresión:** incremento en el número o tamaño de las lesiones.
- **Complicaciones durante el tratamiento.** Únicamente se incluyen las complicaciones relacionadas con intervenciones terapéuticas: postquirúrgicas, postquimioterapia y relacionadas con el uso de radioterapia.

- Escala de Karnofsky antes de tratamiento y durante el tiempo de vida. Ambas son escalas de rendimiento empleadas en niños y adultos. El anexo 1 describe los puntos que consideran estas escalas.
- Supervivencia Libre de Evento. Definida como el tiempo de vida desde la remisión hasta la recaída, muerte o abandono
- Supervivencia global. Definida como el tiempo de vida desde el diagnóstico hasta la muerte o abandono de tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Edad 0 a 18 años

Cualquier género

Diagnóstico de glioma de tallo cerebral establecido por biopsia o imagen*

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expedientes incompletos

Abandono antes de iniciar tratamiento

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias y rangos de las variables analizadas

El cálculo de la supervivencia se hará por el método de Kaplan-Meier y prueba de log-rank para establecer diferencias entre grupos.

Procedimientos

Revisión retrospectiva de expedientes de pacientes con diagnóstico de Glioma de tallo atendidos en el hospital Infantil de México de enero 1992 a diciembre 2002.

Captura de datos en hoja de cálculo de Excel.

RESULTADOS

Durante el periodo de 11 años analizado encontramos un total de 51 casos con diagnóstico de glioma de tallo, 4 de estos expedientes se encontraron incompletos y 3 no fueron localizados, quedando un total de 44 pacientes evaluables.

En lo referente al género, 50% fueron masculinos (n=22) y la otra mitad femeninos (n=22), con una relación M: F= 1:1. El rango de edad de presentación fue de 17 meses a 16 años, con una mediana de 8.0 años y un promedio de 7.0 años. (grafica 1)

Las manifestaciones clínicas iniciales fueron vómito 30% (n=13), cefalea 45.4% (n=20), ataxia 54.5% (n=24) y alteraciones de los pares craneales como: ptosis, exoforia, diplopía y parálisis facial 50% (n=22), crisis convulsivas en 2 pacientes (4.5%). El resto fueron síntomas inespecíficos como irritabilidad, mal estar general y fiebre. Casi la cuarta parte de los pacientes (n=10) presentaron un complejo sindromático caracterizado por cefalea, ataxia y vómito como manifestaciones clínicas iniciales y por lo menos un nervio craneal afectado generalmente el VI y el VII en un 48.8% (n=21)

El tiempo de evolución desde inicio de los síntomas hasta diagnóstico varió de 9 días a 12 meses con una media de 35 días.

En 7 pacientes se estableció inicialmente el diagnóstico de ataxia cerebelosa de la infancia, que fue descartado posteriormente por medio de TC.

La localización dentro del tallo fue el puente en un 36.3% (n=16) y el bulbo en 4.5%(n=2), ángulo pontocerebeloso 4.5% (n=2) y no precisado en 54.5%(n=24), esto último debido a que en muchos casos se utilizaron sólo estudios tomográficos y algunos de ellos de poca definición (Gráfica 2).

El procedimiento quirúrgico inicial fue biopsia estereotáxica en 34 pacientes, biopsia por craneotomía en 3 pacientes, resección parcial en 4 casos, resección completa en 3 (Gráfica 3).

En lo que respecta al diagnóstico histológico, se encontraron 5 glioblastomas multiformes, 4 astrocitomas anaplásicos, 2 astrocitomas pilocíticos, 2 astrocitomas fibrilares, 2 gliomas mixtos, 1 ependimoma y 1 tumor de células pequeñas. En 26 casos sólo se reportó astrocitoma sin especificación del subtipo histológico y en un paciente no se obtuvo diagnóstico histopatológico por muestra insuficiente.

El tratamiento empleado tuvo variaciones a lo largo del tiempo. Antes de 1997, la radioterapia seguía al procedimiento quirúrgico en la mayoría de los pacientes, con o sin quimioterapia adyuvante. A partir de este año, algunos pacientes recibieron quimioterapia prerradiación. Seis pacientes (13.6%) fueron tratados con radioterapia sola, 6 (13.6%) con radioterapia postoperatoria y quimioterapia adyuvante y 17 (38.6%) recibieron quimioterapia prerradiación seguida de

radioterapia y quimioterapia adyuvante, 7 casos recibieron solo quimioterapia prerradiación, abandonando tratamiento antes de la radioterapia (18.1%) y por último se encontraron 8 pacientes (18.1%) que no llegaron a recibir ni ningún tratamiento, todos ellos por las malas condiciones generales en que se encontraban al diagnóstico.

De los 28 pacientes que recibieron radioterapia, en 15 casos (53.5%) se dio radiación exclusivamente local al tallo, 11 pacientes recibieron radioterapia al tallo y cráneo, y dos radiación cráneo-espinal incluyendo el tallo cerebral. Las dosis de radiación al tallo variaron de 1500 a 7200 cGy.

Los Esquemas empleados fueron muy diversos, con combinaciones que incluyeron Nitrosureas + Vincristina con o sin procarbazona; esquema MOPP; esquema VAC intenso; Cisplatino o Carboplatino + Etopósido; Ifosfamida o Ciclofosfamida + Carboplatino + Etopósido. A partir de 1998 se estandarizó el uso del esquema VAC intenso como quimioterapia pre y postradiación, en algunos casos se empleó a temozolamida o Cisplatino durante la radioterapia.

En un caso el tratamiento tuvo varias diferencias con respecto a lo previamente descrito. Este paciente masculino, de 2 años de edad al diagnóstico se presentó con alteraciones motoras y afección a pares craneales. La RMN demostró un tumor en el puente con dimensiones de 45x40 mm. El paciente recibió 1800 cGy de radioterapia postoperatoria al tallo con Cisplatino semanal obteniendo una respuesta de aproximadamente 30%. Se administró quimioterapia neoadyuvante

con esquema VAC intenso por 10 ciclos, logrando una reducción del tumor de más del 75%. Dadas las dimensiones de la lesión (7 x 3 mm), el paciente se consideró candidato a radiocirugía y se le dieron 1800 cGy más de radiación al tumor. El paciente se encuentra vivo a 19 meses del diagnóstico, sin déficits neurológicos, con una lesión de 2 x 3 mm.

Con el fin de estimar el efecto del tratamiento en la condición del paciente (rendimiento físico) se intentó analizar la escala Karnofsky en cada paciente antes y después del tratamiento, sin embargo no nos fue posible dado que no se lleva un registro de la escala por ciclo.

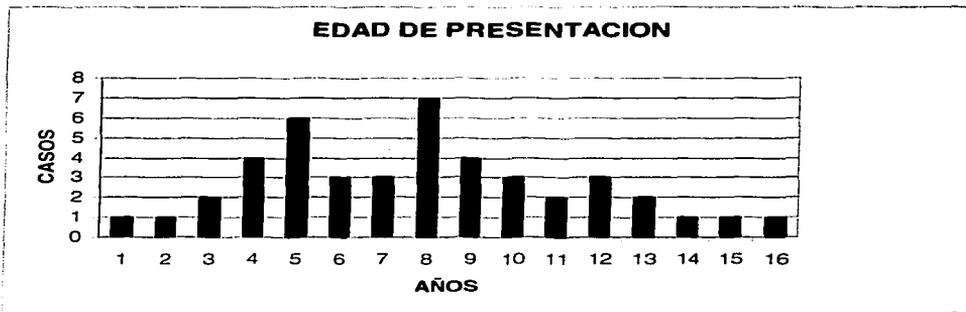
Se registraron 30 abandonos en este grupo de 44 pacientes: 3 ocurrieron antes de iniciar cualquier tratamiento, 5 después de radioterapia y 18 después de radioterapia y quimioterapia, 4 recibieron quimioterapia únicamente y abandonaron el manejo. En 28 casos el abandono estuvo relacionado con persistencia de actividad tumoral o progresión.

Hubo 12 defunciones, 5 ocurrieron en el primer mes del diagnóstico (antes de iniciar tratamiento), todas ellas relacionadas con la toma de biopsia; 4 se presentaron durante radioterapia postoperatoria y 3 estuvieron relacionadas con toxicidad a QT. De estas últimas, 2 fueron debidas a procesos infecciosos graves y una a hemorragia grave.

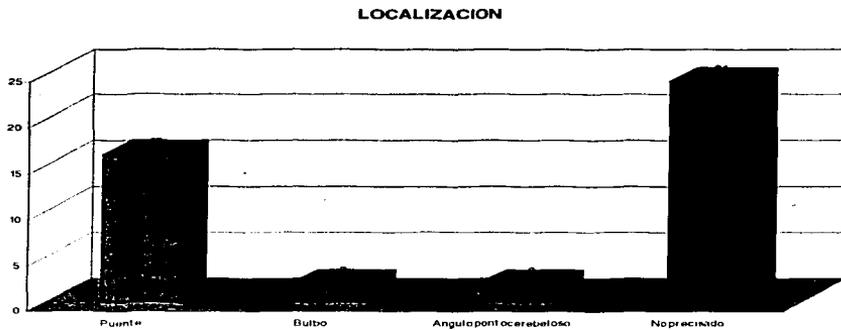
La supervivencia global para todo el grupo fue de 2.73% a 28 meses con supervivencia media de 8.96 meses. La grafica 5 muestra la curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global para todo el grupo de 44 pacientes.

La supervivencia global por grupos de acuerdo a tratamiento se presentó de la siguiente manera: con radioterapia sola (n=5) se obtuvo 20% de supervivencia global a 5 meses, con 0% a 10 meses. Con radioterapia seguida de quimioterapia (n=6) se observó una supervivencia global de 19% a 6 meses. Siguiendo la secuencia quimioterapia prerradiación, radioterapia y quimioterapia adyuvante (n=17) se obtuvo una supervivencia global del 5.9% a 28 meses. La grafica 6 muestra las curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia global de acuerdo a tratamiento empleado en los 35 pacientes que fueron tratados con alguna de estas tres variantes (8 pacientes no recibieron ningún tratamiento y un caso fue manejado de manera distinta).

Hubo una diferencia significativa en la supervivencia media de los pacientes tratados con quimioterapia prerradiación-radioterapia-quimioterapia adyuvante y el resto del grupo. En los casos en que se empleo únicamente radioterapia la supervivencia media fue de 4.4 meses, en los que fueron manejados con quimioterapia y radioterapia fue de 4.1 meses y en los pacientes que recibieron quimioterapia prerradiación-radioterapia-quimioterapia fue de 16.6 meses ($p=0.001$).

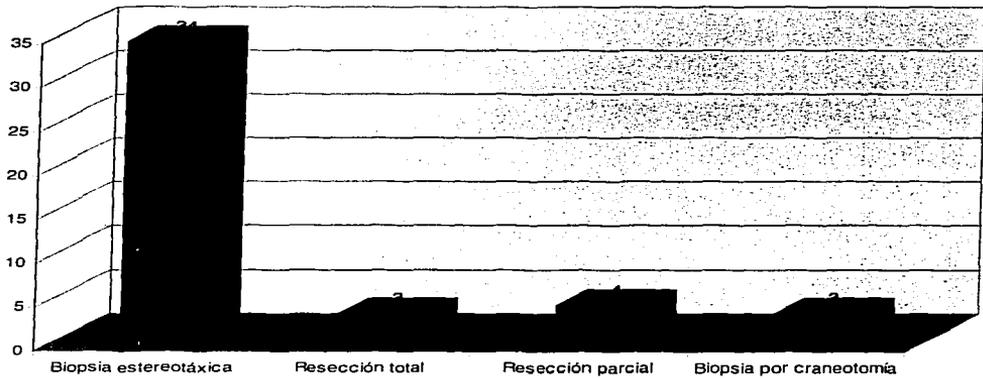


Gráfica 1. Distribución de los pacientes de acuerdo a la edad al diagnóstico en 44 pacientes con gliomas del tallo



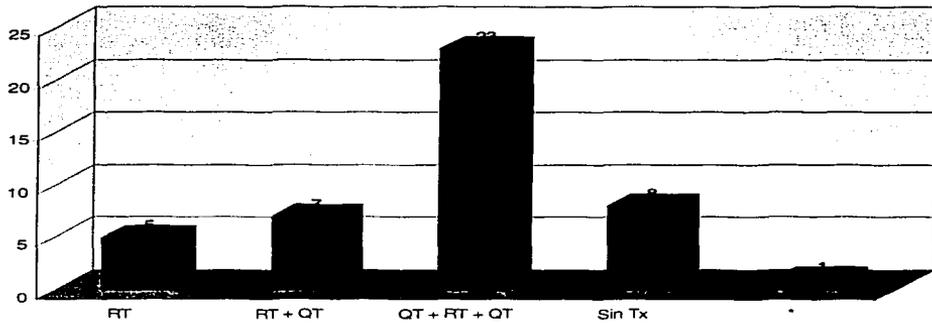
Gráfica 2. Localización dentro del tallo

MÉTODOS DIAGNOSTICOS

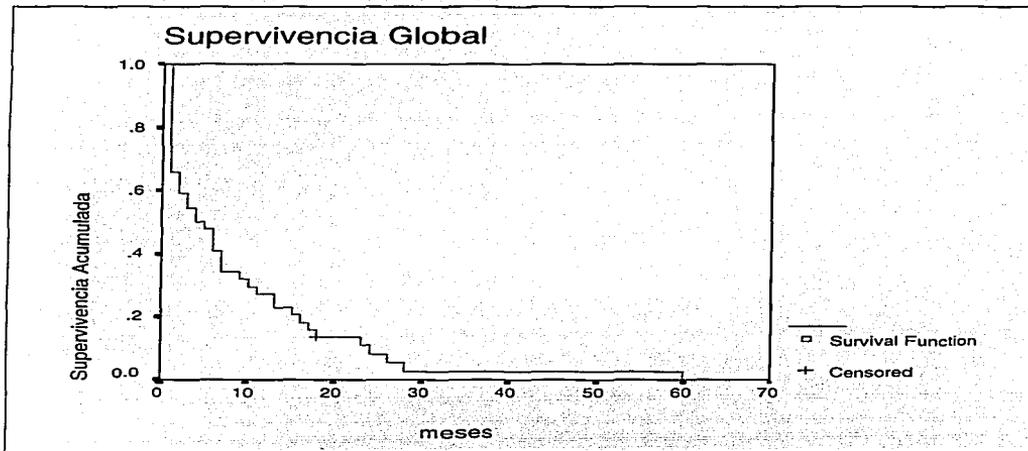


Gráfica 3. Métodos diagnósticos y casos.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

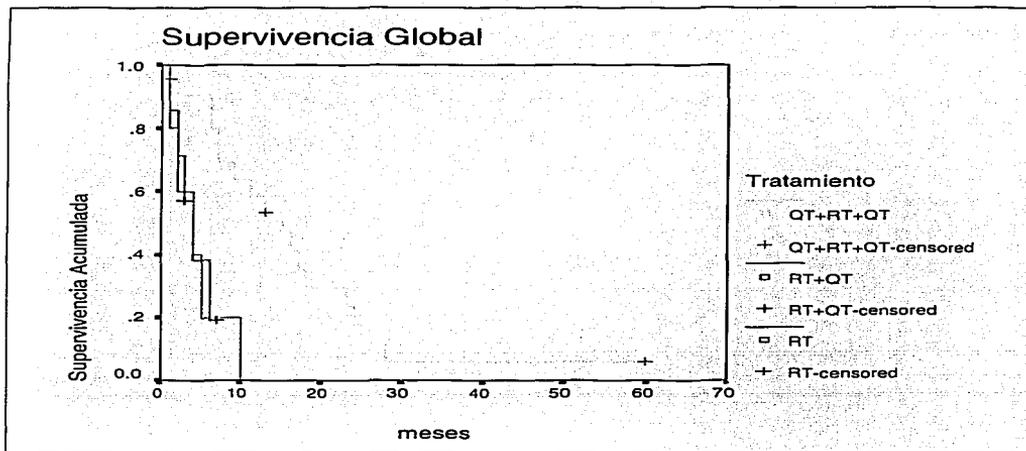


Gráfica 4. Esquemas de tratamiento.



Gráfica 5. Curvas de Kaplan Meier para Sobrevida Global para todo el grupo de 44 pacientes Hospital Infantil de México 1992-2002.

TESIS CON
FALLA DE CRIGEN



Gráfica 6. Curvas de Kaplan Meier para Sobrevivencia Global de acuerdo a tratamiento empleado Hospital Infantil de México 1992-2002.

Discusión

Los gliomas del tallo cerebral constituyen alrededor del 10% de todos los gliomas en niños. En nuestro hospital se diagnostican anualmente 5 a 6 casos de esta neoplasia. Hasta el momento, los resultados en el tratamiento de estos tumores continúan siendo desalentadores, ya que la mayoría de estos pacientes fallece durante el primer año (R).

En esta serie no encontramos diferencias significativas en cuanto a lo observado en otros estudio con respecto a la edad de presentación, coincidiendo con el pico descrito anteriormente de 7 años. En cuanto al genero en nuestro estudio, no observamos diferencia que contrasta con el predominio de sexo masculino que ha sido previamente descrito.

En contraste con algunas series, en que el diagnóstico muchas veces se basa en los estudios de imagen, en nuestro hospital la mayor parte de los pacientes cuentan con diagnostico histopatológico. El método diagnóstico fue la biopsia por estereotaxia en la gran mayoría, con una muy buena proporción de biopsias exitosas para el estudio histopatológico, sin embargo hubo 11% de muertes perioperatorias en el grupo de pacientes sometidos a este procedimiento. En estos pacientes debe siempre considerarse riesgo-beneficio, sin embargo la biopsia sigue siendo el estándar de oro y hay que tomar en cuenta que no todas las lesiones del tallo son neoplásicas.

Esta serie confirma la localización en puente como más frecuente dentro de los gliomas del tallo.

Es importante resaltar que la afección a nervios craneales (por lo menos uno) estuvo presente en todos los casos y esto significa que en todo paciente con afección a pares craneales debe ser considerado el diagnóstico de tumor en el tallo, los cuales los más frecuentemente afectados fueron el VI y el VII.

A lo largo del poco mas de una década es evidente que el abandono al tratamiento ha sido una situación común, esto es en parte debido a condiciones socioculturales, pero es completamente explicable por el comportamiento de la neoplasia y su inherente mal pronóstico.

Tomando en cuenta las diferencias en supervivencia media para los pacientes que recibieron RT sola, RT + QT adyuvante y QT prerradiación seguida de RT + QT adyuvante, este trabajo sugiere que el uso de quimioterapia prerradiación en pacientes con glioma de tallo puede mejorar el tiempo de supervivencia. La secuencia terapéutica parece ser importante, ya que al administrar quimioterapia antes de radiación es factible reducir el volumen tumoral y optimizar el beneficio de la radiación. Estos datos no son concluyentes dadas las diferencias entre los grupos, sin embargo apoyan la realización de un ensayo clínico controlado. Lo observado en el caso en que se obtuvo una respuesta excepcionalmente buena deben también ser tomados en cuenta en el diseño de un estudio prospectivo y

seguramente la radiocirugía incrementará su papel en el tratamiento de las neoplasias de tallo en nuestros pacientes.

Conclusiones

1. Los resultados en el tratamiento de los tumores del tallo cerebral dentro de nuestro hospital son semejantes a los encontrados en el resto del mundo en términos de edad, localización, variedad histológica y patrón de la lesión dentro del tallo
2. La Supervivencia global para todo el grupo no difiere de lo descrito en el resto del mundo, sin embargo, cuando se emplea RT sola o RT+QT adyuvante los resultados son significativamente peores, lo que sugiere que la secuencia terapéutica (momento de aplicación de la radioterapia) puede ser importante.
3. El empleo de quimioterapia prerradiación parece mejorar el tiempo de sobrevida en estos pacientes
4. Los malos resultados hasta ahora obtenidos en el tratamiento de estas neoplasias justifican la inclusión de estos pacientes en protocolos experimentales que busquen nuevas alternativas terapéuticas.
5. Nuestros resultados justifican la realización de ensayos clínicos controlados con el fin de definir el beneficio real de la quimioterapia neoadyuvante en términos de supervivencia y mejoría en las condiciones durante el tiempo de vida.

ANEXO 1

Esquema de Quimioterapia Pre-radiación

Ciclofosfamida 2 gramos/m² en infusión continua de 24 hrs. (día 1)

Vincristina 2 mg/m² en infusión de 24 hrs. (día 2)

Actinomicina D 15 microgramos/m² cada 24 hrs. por 5 días (días 1-5)

Cada 3 semanas de acuerdo a respuesta

ANEXO 2

ESCALA DE KARNOFSKY PARA EVALUACIÓN DEL ESTADO FISICO (RENDIMIENTO).

KARNOFSKY	NORMAL	RESTRICCIÓN LEVE	AUTOCUIDADO	POSTRADO Ó SILLA DE RUEDAS	DISCAPACITADO
porcentaje	90-100%	70/<89%	50/ <69%	30/<49%	<30%

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ian F. Pollack . Brain Tumors In Children. New Engl J Med 331 (22) , 1994: 1500-07 .
- 2.- Young JL Jr , Miller RW. Incidence of Malignant tumors in U.S. children. J Pediatr 1975 ; 86 : 254-8
- 3.- Fisher PG, Breiter SN, Carson BS, et al. A clinicopathologic reapraisal of brain stem thumor cassification. Identification of pylocytic and fibrillary aastrocytoma as distinct entities. Cancer 2000; 89: 1567-1576.
- 4.- Peter McL, Black Md . Brain tumors . New Engl J Med , medical progress, 1999: 1471-1476.
- 5.- Packer RJ , Bleyer WA, Pochedly C, eds. Pediatric Neuro-oncology : new trends in clinical research . Chur , Switzerland : Harwood Academic , 1992; 1200-45.
- 6.- Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p 53 mutation in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 1990; 250:1233-8.
- 7.- Greig NH , Ries LG, Yancik R, Rapoport SI. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. J Natl Cancer Institute 1999;82:1621-4 .
- 8.-Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, et al. Parental occupation and childhood astrocytoma: Results of a case control study. Cancer Res, 1992; 52: 782.

- 9.- Schoenberg BS . Epidemiology of primary intracranial neoplasms: disease distribution and risk factors. In : Salzman M, ed . Neurobiology of brain tumors Vol. 4 of concepts in neurosurgery . Baltimore: Williams and Wilkins, 1991:3-18.
- 10.- Albright AL . Pediatric brain tumors. CA Cancer J Clin 1993 ; 43:272-88.
- 11.- Albright AL . Brain tumors in neonates, infants , and toddlers. Contemp Neurosurg 1985; 7:1-8.
- 12.- Lieberman TA , Nusbaum HR, Razon N, et al . Amplification ,enhanced expression, and possible rearrangement of EGF receptors gene in primary human brain tumors of glial origin. Nature 1985: 313:144-7.
- 13- Kleihues P, Cavenee WK, eds. Pathology and genetics of tumours of the nervous system . World Health Organization classification of tumours. Lyon France :IARC Press, 2000.
- 14.- Torres CF, Silver JH, et al Surveillance scanning of children with medulloblastoma . N Eng J Med 1994;330: 892-5.
- 15.- Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA , et al . Hyperfractionated radiation therapy (72 Gy) for children with brain stem gliomas : a Childrens Cancer Group Phase I / II trial. Cancer 1993; 72: 1414-21
- 16.- Duffner PK, Horowitz ME . et al.: Postoperative Chemotherapy and Delayed Radiation In children less than three years of age with malignant brain tumors . New Eng J Med , 1993 ; 24:1725-1731.

17.- Fisher PG, Needle MN, Cnaan A, et al. Salvage Therapy after Postoperative Chemotherapy for Primary Brain Tumors in Infants and Very Young Children. Cancer 1998; 83: 566-74)

18.- Duffner PK , Cohen ME, Myers MH, Heise HW . Survival of children with brain tumors : SEER program , 1973-1980 . Neurology 1986 ; 36 : 587-601

19.-Heideman RL, Packer RJ, Albright LA, et al.: Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 4th ed., 2000, pp 693-694.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN