



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE PEDIATRIA

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRIA MÉDICA:

**TUMORES DE LA REGION PINEAL EN NIÑOS. ¿ES REALMENTE NECESARIA UNA
RESECCION AMPLIA DEL TUMOR?**

**TESISTA: DRA. ERIKA NAYELLI FIGUEROA ALCARAZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE PEDIATRÍA MÉDICA.**

**TUTOR: DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR
MÉDICO PEDIATRA ONCÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HP
CMN SXXI**

**COTUTOR: DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD DEL HP CMN SXXI**

**COLABORADOR: DRA. GEORGINA SIORDIA REYES
MEDICO PATOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGIA DEL HP CMN SXXI**

MEXICO, D.F. AGOSTO DEL 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

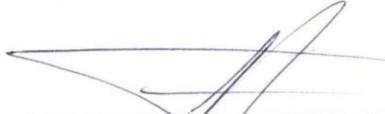
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

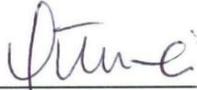
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TUMORES DE LA REGION PINEAL EN NIÑOS. ¿ES REALMENTE NECESARIA UNA RESECCION AMPLIA DEL TUMOR?

Hoja de firmas de examen de diplomado:



Dr Jesús Arias y Gomez
Médico pediatra adscrito a UMAE HP CMN SXXI
Jefe de servicio de consulta externa HP CMN SXXI
Presidente



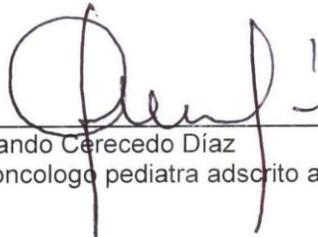
Dra. Ana Carolina Sepulveda Vildosola
Directora de Educación e Investigación en Salud del HP CMN SXXI.
Secretario



Dra. Juana Serret Montoya
Médico pediatra adscrito a UMAE HP CMN SXXI
Sinodal



Dra. Alma Griselda Ramirez Reyes
Médico neurocirujano adscrito a UMAE HP CMN S XXI
Sinodal



Dr. Fernando Cerecedo Díaz
Medico oncologo pediatra adscrito a UMAE HP CMN SXXI
Sinodal

México, D.F. Agosto del 2010

INDICE

Contenido	Página
1.- Antecedentes.....	5
2.- Justificación.....	15
3.- Planteamiento del problema.....	15
4.- Objetivos.....	16
5.- Hipótesis.....	16
6.- Material y métodos.....	17
7.- Resultados.....	24
8.- Discusión.....	32
9.- Conclusiones.....	35
10.- Bibliografía.....	36
11.-Anexos.....	40

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES PINEALES

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

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

En la población pediátrica los tumores del parénquima pineal son más frecuentes en la primera década de la vida y tienen una relación hombre: mujer cerca de 1:1. Los tumores de células germinales son más comunes en la 2ª década de la vida y tienen un pico de incidencia entre los 10 y 14 años y una relación hombre: mujer desde 2:1 hasta de 9:1. Los astrocitomas aparecen en dos grupos etarios diferentes: de los dos a los seis años y de los 12 a los 18 años y tienen una relación hombre: mujer de 2:1 (4).

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES PINEALES

Hay una gran diversidad de lesiones tumorales de origen en la región pineal, así como una disparidad en cuanto a su clasificación anatómo-patológica (5). Una clasificación propuesta por la American Association of Neurological Surgeons (AANS/CNS) incluye los siguientes:

a) Tumores de células germinales: Germinoma.

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

c) Teratoma: Diferenciado, no diferenciado.

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

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

Además de la clasificación previa, en años recientes se han agregado los tumores papilares de la región pineal. Este tipo de tumores presentan características morfológicas similares a los anteriores lo que hace difícil hacer un diagnóstico preciso de esta variedad histológica. El comportamiento biológico de los tumores papilares aún no está del todo claro, pero son muy similares a los tumores ependimarios o de los plexos coroideos, y existe la probabilidad de recurrencia. Si se emite un diagnóstico erróneo, por ejemplo de pinealocitoma, el tratamiento de primera intención y el seguimiento son muy diferentes; los tumores papilares parecen tener un alto potencial de recurrencia local en los siguientes cinco años después de la cirugía inicial, lo cual sugiere la necesidad de la radioterapia al lecho tumoral después del procedimiento quirúrgico (6).

DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES CON TUMORES PINEALES

La glándula pineal está situada en el techo del diencéfalo, en la región inferior del cuerpo caloso y se apoya entre los dos tuberculos cuadrigeminos, debido a la región en que se encuentra, el crecimiento de los tumores pineales puede dar lugar a los siguientes síntomas: síndrome de hipertensión intracraneal, trastornos oculomotores, trastornos cerebelosos, afectación medular, síndrome piramidal hasta en el 5-

25% de los casos, trastornos endocrinos como pubertad precoz en el 20% de los casos o síndromes neuroendocrinos como diabetes insípida en los casos de extensión a hipotálamo. Entre los trastornos más frecuentes se encuentra el síndrome de parinaud o síndrome mesencefálico dorsal, reportado hasta en un 50 a 75% de los casos de tumores pineales, el cual es un trastorno supranuclear de la mirada vertical por lesión de la comisura posterior, entre sus características destacan la pérdida de la mirada hacia arriba, el nistagmo de convergencia-retracción al tratar de mirar hacia arriba, la desviación ocular hacia abajo (signo del "sol poniente"), la retracción palpebral (signo de Collier), la desviación no conjugada, la seudoparálisis del nervio motor ocular externo y la disociación entre la respuesta fotomotora y la acomodación en las pupilas (7). La disminución de la audición es rara y al parecer se debe al aumento de la presión intracraneal o compresión indirecta de los núcleos auditivos mesencefálicos. En general, hasta el momento no se ha descrito la frecuencia de estas alteraciones en la edad pediátrica, ya que solo hay estudios realizados en población adulta.

HISTOPATOLOGIA Y PATRONES DE DISEMINACIÓN

1. Tumores del parénquima pineal

El pinealoblastoma es un tumor primitivo indiferenciado que abarca cerca del 50% de los tumores del parénquima pineal. Excepto por su localización este tumor es indistinguible del meduloblastoma. Es un tumor altamente celular en el cual las mitosis y las áreas de necrosis focal son frecuentes. La presencia ocasional de rosetas de Flexner-Wintersteiner indica diferenciación hacia un retinoblastoma. Aunque los pinealoblastomas son morfológicamente similares al meduloblastoma y comparte su predilección para la diseminación leptomeníngea, su pronóstico y sus características genéticas son diferentes. La tasa de cura para el meduloblastoma es cerca del 80% y la del pinealoblastoma es de alrededor del 50 al 66%, en particular en los niños con enfermedad metastásica (8).

Aunque la apariencia histológica del pineocitoma puede traslaparse con el pinealoblastoma, las células son generalmente más grandes y tienen una relación reconocible con los vasos sanguíneos y las rosetas verdaderas se ven raramente. La evidencia ocasional de diferenciación celular astrocítica, neuronal o ganglionar se ha presentado en estos tumores. Los pineocitomas están asociados con el pronóstico más favorable de todos los tumores de la región pineal, sin embargo algunos subtipos tienen predilección por la recurrencia y presentar un comportamiento agresivo. En diversas series realizadas en pacientes adultos se ha observado una alta tasa de recurrencia para aquellos que presentan un índice elevado de MB1 (marcador tumoral, antígeno relacionado con el crecimiento tumoral) con atipia celular y actividad mitótica observándose que en una misma tumoración pueden existir múltiples focos con diversos grados histológicos (9).

2. Tumores de células germinales

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

DIAGNOSTICO POR IMAGEN.

Se realiza por medio de resonancia magnética de cráneo y neuroeje, en donde podemos observar la extensión del tumor y características de malignidad y agresividad relacionadas a mayor tamaño, falta de homogeneidad intratumoral, límites imprecisos, aumento de la captación de medio de contraste o edema circundante. En la actualidad la RM con espectroscopia permite orientar hacia la malignidad de la lesión, ya que distingue tumores malignos y áreas de necrosis por comparación de niveles de creatina/colina y N acetil aspartato/ colina, identificando el sitio de tumor y características que predicen el tipo de tumor, lo cual permite tomar una decisión sobre el tratamiento quirúrgico, además nos permite observar las características y extensión del tumor residual postoperatorio (11)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

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

TRATAMIENTO

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

1.- Abordaje quirúrgico. El tratamiento quirúrgico sigue siendo un reto debido a las cercanías del sistema venoso profundo y las estructuras diencefálicas en esta región, por lo que se requiere estudio de imagen previo para tomar una decisión quirúrgica. En este hospital tradicionalmente se lleva a cabo una resección completa y un diagnóstico anatomopatológico definitivo, aunque implica una mayor morbi-mortalidad inmediata. De acuerdo con el resultado quirúrgico y anatomopatológico se plantea el tratamiento ulterior complementario. Por lo variable que es la historia natural y la respuesta a tratamiento de los tumores de la región pineal, la biopsia se recomienda en la medida de lo posible, la cual se puede realizar por medio de la biopsia estereotáxica o por cirugía abierta (13, 14, 15). La tasa de mortalidad postquirúrgica es generalmente menor al 2%. Con excepción de los teratomas bien encapsulados, la enfermedad regional impide la resección tumoral completa, pero al parecer el pronóstico no depende de la resección. Debido a que la mayoría de los tumores pineales son sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia, un procedimiento quirúrgico agresivo puede llevar a una morbilidad significativa, por lo que la realización de biopsia o la resección tumoral parcial son los abordajes más prudentes (16, 17, 18). Existen series que han reportado desde un inicio hidrocefalia obstructiva en la mayoría de los pacientes desde un 15 hasta 58% de los casos, en tales casos, el tratamiento de la hidrocefalia tiene la mayor prioridad y deben realizarse antes de cualquier tratamiento quirúrgico del tumor pineal, el estándar de oro en el tratamiento de la hidrocefalia obstructiva sigue siendo la colocación de una derivación del líquido cefalorraquídeo temporal o permanente, aunque hay muchas complicaciones a largo plazo asociados con un sistema de derivación, para evitar estas se ha empleado el uso de la tercer ventriculostomía endoscópica permanente

para el alivio de la presión intracraneal elevada antes de la extirpación quirúrgica de las lesiones pineales, la cual además nos permite realizar una biopsia de la lesión tumoral pineal (19, 20).

2.- Radioterapia, sin biopsia o cirugía previa no se indica en ningún caso. Cuando se ha dado la mitad de la dosis, se realiza nueva RM. Si el tumor ha disminuido de tamaño se completa el tratamiento radioterápico y se plantea la quimioterapia (21, 22).

3.- Quimioterapia: Actualmente para pacientes pediátricos con tumores germinales se administran de primera línea esquemas con carboplatino/VP16; altas dosis de ciclofosfamida sola o carboplatino contra cisplatino junto con bleomicina o VP16 son capaces de producir una tasa de respuesta completa o parcial tan alta como del 70% en pacientes recién diagnosticados. Con el metotrexate se ha reportado una respuesta significativa en los coriocarcinomas. La quimioterapia para los tumores del parénquima pineal ha sido sólo anecdótica y generalmente de poca utilidad (23, 24, 25).

CONSIDERACIONES PRONÓSTICAS

La histología del tumor tiene significancia pronóstica. Los germinomas y los astrocitomas (generalmente de bajo grado) tienen la mejor tasa de supervivencia así como mejor respuesta a tratamiento, seguidos por los teratomas y los tumores del parénquima pineal. Las neoplasias de células germinales que no son germinomas tienen un característico curso clínico acelerado con registro de muerte en los primeros años del diagnóstico. El involucro leptomeníngeo, hipotalámico o local amplio también implica un pronóstico pobre (26). Se han realizado diversos estudios en relación al pronóstico dependiendo de las características histopatológicas los cuales han correlacionado la presencia de ciertos marcadores inmunohistoquímicos como las proteínas de neurofilamentos (PNF), la sinaptofisina (SY), la cromogranina A, la proteína fibrilar ácida glial (PFAG), la alfa-B-cristalina, la proteína S retinal y el antígeno relacionado con la proliferación

celular (MIB-1). En los estudios por Tomohiko y Tsumanuma observaron una correlación entre el índice de MIB-1 con la malignidad histológica; así como el grado de diferenciación neuronal y potencial de metástasis en relación a la determinación de PNF y SY (27, 28). Mena y Rushing encontraron una correlación similar respecto a la malignidad histológica en relación a otro marcador inmunohistoquímico, la sinaptofisina (29). Sin embargo, no se ha podido correlacionar estos hallazgos con la evolución clínica o el grado de diferenciación celular en la población pediátrica ya que lo reportado hasta el momento sólo involucra a población adulta.

Jouvet y Saint-Pierre realizaron un estudio de correlación de características histológicas con el pronóstico y sobrevida en la población adulta portadora de tumores de la región pineal de Francia reportando que a un mayor número de mitosis (más de 6) aunado con la presencia de necrosis existe un peor pronóstico mientras que la presencia de positividad de anticuerpos a PNF fue asociada a una mejor supervivencia. Con estos hallazgos se desarrolló una nueva escala pronostica (30).

Debido a la localización y a la vascularidad intrínseca tumoral, la resección quirúrgica de los tumores alojados en la glándula pineal puede ser de mayor riesgo que las de tumores en otras regiones cerebrales. Por esta razón, se ha intentado la toma de biopsia por estereotaxia, la cual permite la obtención de material suficiente para el estudio histopatológico con el menor riesgo de morbilidad que la resección quirúrgica amplia del tumor (31).

La sobrevida a 5 años es de 86% para aquellos pacientes portadores de teratomas maduros; 86% en pineocitomas; 60% en germinomas, 60% en teratomas inmaduros, 49% en tumores del parénquima pineal excluyendo los pineocitomas, 38% en tumores de células germinales mixtos y 17% en los tumores con histologías diferentes de células germinales. La radioterapia mayor de 44 Gy a los germinomas y mayor a 50 Gy para los tumores del parénquima pineal y a los tumores de células germinales no germinomatosos, sin incluir a los teratomas, se asoció con una sobrevida mayor. Asimismo, la administración de

quimioterapia se asoció a una mayor sobrevida en pacientes con tumores de células germinales no germinomatosos (32).

MORBILIDAD

Se ha observado una incidencia elevada de trastornos neuroendocrinos posterior a intervenciones quirúrgicas amplias ocasionando trastornos como diabetes insípida en su variedad central y nefrogénica, y secreción inapropiada de ADH; los cuales ensombrecen el pronóstico inicial y afectan la sobrevida, ya que por si solos pueden causar la muerte del paciente, por lo que requieren monitoreo estricto de líquidos y electrolitos antes y después del procedimiento quirúrgico, así como durante la quimioterapia e hiperhidratación (33). La incidencia de estas complicaciones en la edad pediátrica no está referida en la bibliografía consultada.

La diabetes insípida se presenta aproximadamente en el 10 a 20% de los pacientes posterior a intervenciones quirúrgicas o traumas neurohipofisarios, con mayor riesgo en las primeras 24 a 48hrs del evento quirúrgico, hasta el séptimo día; constando de tres fases, la inicial caracterizada por poliuria y polidipsia debido a la disminución de liberación de hormona antidiurética en donde puede llegar a evolucionar a deshidratación hipertónica, ya que esta hormona aumenta la permeabilidad al agua en túbulo contorneado distal y túbulo colector, la segunda fase es la antidiurética, con liberación de ADH por las terminales nerviosas de la neurohipofisis dañada y la tercera fase es el déficit permanente de ADH el cual es poco frecuente (34).

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se ha reportado como complicación postquirúrgica en el 20 a 30% de los pacientes, siendo la principal causa de hiponatremia en la primera semana del postquirúrgico, el tratamiento es la restricción acuosa a diferencia del síndrome perdedor de sal en el cual el tratamiento es la administración de solución hipertónica (Tabla 1).

	DIABETES INSIPIDA	SIADH	SINDROME PERDEDOR DE SAL
Densidad urinaria	Baja	Normal o Alta	Baja
Osmolaridad sérica	Alta	Baja	Baja
Sodio Sérico	Hipernatremia	Hiponatremia	Hiponatremia
Sodio Urinario	Bajo	Bajo	Alto
Diuresis	Poliuria	Oliguria	Poliuria
PVC	Normal o Baja	Normal o Alta	Baja
Base de tratamiento	Sustitución hormonal	Restricción hídrica	Reposición aguda de agua y electrolitos

Tabla 1. Síndromes neuroendocrinos.

JUSTIFICACION

En el Hospital de Pediatría de CMN SXXI el tratamiento para los tumores de la región pineal ha sido principalmente quirúrgico sin tomar en cuenta el patrón histológico de los mismos pero con resecciones amplias se ha observado una mayor morbilidad como trastornos neuroendocrinos (síndromes cerebrales perdedores de sal, diabetes insípida, secreción inadecuada de hormona antidiuretica) ocasionando el fallecimiento postquirúrgico, independientemente del patrón histológico; para demostrar esto y para determinar la sobrevida se realizó un estudio retrospectivo de 10 años para registrar la incidencia de trastornos neuroendocrinos asociados a manejo quirúrgico previo y tipo de cirugía realizada. Se requiere identificar los factores que se asocian con la sobrevida de estos pacientes para poder brindar un tratamiento adecuado y disminuir la morbilidad postquirúrgica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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

1. ¿Cuáles son las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes en los pacientes pediátricos con tumores pineales resecados comparada con los pacientes solo biopsiados?
2. ¿Cuál es la sobrevida de los pacientes pediátricos con tumores pineales postresección quirúrgica comparada con los pacientes en que solo se realizo biopsia de la lesión?

OBJETIVO GENERAL

Comparar la sobrevida y morbimortalidad de los pacientes pediátricos con tumores de la región pineal de acuerdo al tipo de cirugía realizada.

HIPÓTESIS

1. Los tumores de la región pineal sometidos sólo a biopsia tendrán una sobrevida 30% mayor y una menor morbilidad comparada con aquellos con intento de resección amplia.
2. La resección quirúrgica de la lesión tumoral aumenta la incidencia de complicaciones neuroendocrinas de los tumores pineales en pacientes pediátricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Lugar del estudio

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría CMN SXXI

- Diseño de estudio

Cohorte retrospectiva

- Universo

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

- Criterios de inclusión
 - Pacientes menores de 17 años
 - Cualquier sexo
 - Portadores de tumoración en región pineal con tipificación histopatológica confirmada en el HP de CMN SXXI.
 - Pacientes con tumoración en región pineal con tratamiento en el HP CMN SXXI en el periodo de 1999-2009.
- Criterios de no inclusión
 - Pacientes con tratamiento previo en otra unidad médica, ya sea quirúrgico, radioterapia o quimioterapia
- Criterios de exclusión
 - Pacientes con expediente clínico incompleto

TIPOS DE VARIABLES

VARIABLES DEMOGRÀFICAS

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
Sexo	Condición de ser hombre o mujer	Condición de ser hombre o mujer	Nominal dicotómica	Masculino o femenino
Edad	Años de vida hasta la presentación clínica de la enfermedad	Años de vida hasta la presentación clínica de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Años y Meses

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÌA
Sobrevida	Número de personas vivas con el diagnóstico de cáncer en un lapso determinado de tiempo; generalmente 5	Número de personas vivas en un lapso de 10 años	Cuantitativa discreta	Meses y años

	años			
Síndrome neuroendócrino	Alteración metabólica secundaria a falla en la regulación del sistema hipotálamo-hipófisis	Diagnóstico referido en nota de Endocrinología en el expediente clínico	Nominal politómica	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, diabetes insípida, síndrome cerebral perdedor de sal, Ninguno.
Causa de muerte	Patología que condiciona la defunción de los individuos de la población estudiada	Patología que condiciona la defunción de los individuos de la población estudiada	Nominal politómica.	Progresión tumoral, infecciones, síndrome neuroendocrino.

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORIA
Histología	Ciencia que estudia las células, su estructura y los elementos con los que se relaciona	Reporte histopatológico oficial	Nominal politémica	Astrocitoma de bajo grado, tumor no germinomatoso, tumor germinal, germinoma, tumor del parénquima pineal.
Tipo de tratamiento medico	El tratamiento es el conjunto de medios de cualquier clase, (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas, cuando	Manejo terapéutico inicial: -Quimioterapia: QT administrada, ciclos -Radioterapia: Dosis, radiación local, a neuroeje, fraccionada	Nominal politémica	Quimioterapia, Radioterapia

	se ha llegado a un diagnóstico.			
Tratamiento quirúrgico	Procedimiento quirúrgico con fines tratamiento y diagnóstico.	Porcentaje de la tumoración reseca quirúrgicamente descrita en la hoja postquirúrgica. Resección total: Sin evidencia de tumor postoperatorio en los estudios de imagen. Resección subtotal: Resección quirúrgica menor que la resección total. Solo biopsia: Descrito en la nota postoperatoria.	Cualitativa ordinal	-Biopsia. -Resección subtotal. -Resección total.

PACIENTES Y METODOS. Descripción general del estudio.

Se revisaron expedientes y reportes de patología de pacientes con el diagnóstico de tumoración de región pineal registrados en el servicio de Oncología del HP CMN SXXI en el periodo de 1999-2009 que no recibieron tratamiento previo por esta patología en otra unidad médica.

Este estudio fue realizado en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. En el periodo de Diciembre de 1999 a Diciembre del 2009, incluyendo a pacientes menores de 17 años de edad con diagnóstico reciente de tumor de la región pineal, que no recibieron tratamiento previo por esta patología en otra unidad médica, los cuales fueron elegidos de acuerdo a los criterios de inclusión en el análisis retrospectivo.

Se realizó la revisión de expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, y se registraron los datos correspondientes en una hoja de recolección de datos para el cálculo de sobrevida así como morbilidad postquirúrgica y causas de defunción de dichos pacientes si la hubo.

El diagnóstico realizado en estos pacientes consistió en la historia clínica médica, los datos clínicos y el examen físico y diagnóstico de neuroimagen por resonancia magnética (RM). Todos los pacientes fueron diagnosticados por estudio histopatológico del material obtenido por cirugía (biopsia o resección total o parcial). La extensión de la resección fue determinada por el reporte postoperatorio además de los estudios de imagen: 1) La resección total fue definida cuando no hubo evidencia de tumor postoperatorio en los estudios de imagen. 2) La resección subtotal fue definida como la resección quirúrgica menor que la resección total. 3) "Solo biopsia" cuando fue descrito así en la nota postoperatoria del neurocirujano.

Las muestras fueron revisadas por el neuropatólogo cegado al curso clínico de los pacientes.

Todos los pacientes fueron sometidos a estudios de imagen después de la cirugía, durante el tratamiento con quimioterapia y después del tratamiento de radioterapia a intervalos apropiados. La quimioterapia adyuvante y radioterapia fueron administrados de acuerdo al estudio histopatológico. Los esquemas de

quimioterapia fueron basados en la histopatología del tumor, el esquema carboplatino. Vincristina (Carboplatino 350mg/m²SC día 1,2 y 14, y vincristina 2mg/m²SC día 1 y 14, los cursos fueron administrados cada 4 semanas durante 12 meses) fue usado en los pacientes con astrocitomas de bajo grado, el esquema de quimioterapia ICE (Ifosfamida 2g/m²SC día 1, 2 y 3 carboplatino 400mg/m²SC el día 1 y etoposido 100mg/m²SC días 1, 2 y 3, agregando MESNA al 100% de la dosis correspondiente a ifosfamida día 1, 2, 3 y 4, los cursos se repitieron cada cuatro semanas durante 12 meses) fue utilizado en los pacientes con tumores de células germinales y pinealoblastoma.

De acuerdo a la histopatología, el grado de tumor y el potencial de metástasis, se calculó la dosis y extensión de la radiación intracraneal y o al eje espinal.

- ANALISIS ESTADISTICO

Para el estudio descriptivo se calcularon medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las variables cualitativas, frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas, mediana y como medida de dispersión el intervalo intercuartílico 25-75. La media y la mediana fueron calculados basados en las características demográficas de los pacientes.

Para el estudio inferencial se realizaron curvas de sobrevida por el método de Kaplan Meier; para comparar las curvas de sobrevida de acuerdo con algunas características de los pacientes se utilizo el log rank test (34).

RESULTADOS

Se registraron 46 pacientes con diagnóstico reciente de tumor de la región pineal en nuestra institución del periodo de 1999 al 2009, de estos solo 36 pacientes (78%) tuvieron expediente médico completo y material de patología adecuado y disponible para la revisión.

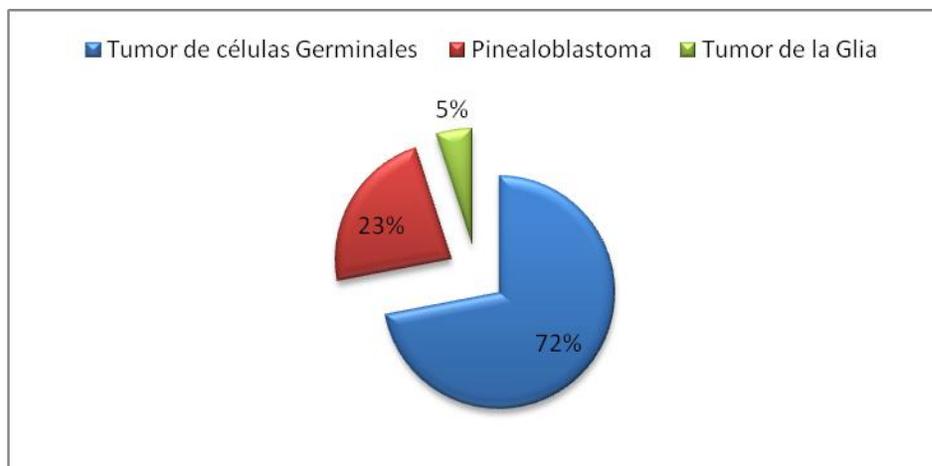
De los 36 pacientes estudiados 24 fueron masculinos y 12 femeninos, con una relación M: F de 2:1, la edad media fue de 8.8 años (con un rango de 1 a 15 años, 2 meses).

Los síntomas de presentación incluidos fueron los signos de hipertensión endocraneal los cual incluyeron cefalea, asociado a nausea y vomito (n=26), alteraciones visuales (n=11), síndrome diencefálico (n=4), diabetes insípida (n=8), así como una variedad de síntomas constitucionales los cuales fueron más frecuentes en pacientes adolescentes.

La resección total fue realizada en 24 (66.6%) de los 36 pacientes y la biopsia solo en 12 (33.3%).

De los 24 pacientes con resección quirúrgica 15 pacientes fueron diagnosticados por histopatología como tumor de células germinales, 1 germinal mixto, 1 astrocitoma y 7 pinealoblastomas. De los 12 pacientes biopsiados 6 fueron tumores de células germinales, 3 tumores germinales mixtos, 1 astrocitoma y 2 pinealoblastomas.

Los resultados de patología revisados fueron: 26 (72%) de los pacientes fueron diagnosticados con tumores de células germinales de acuerdo a la apariencia radiológica y basados en el examen histopatológico. Los tumores de parénquima pineal fueron observados en 8 pacientes (23%). Los tumores de origen glial fueron raros, identificando solo 2 casos (5%) (Grafica 1).



Gráfica 1. Frecuencia de histología de tumores pineales.

La quimioterapia adyuvante fue otorgada a 36 (100%) pacientes. Los pacientes que fueron diagnosticados como tumores de células germinales y parénquima pineal (34/36) recibieron el régimen de quimioterapia ICE (ifosfamida, carboplatino y etoposido), y 2 de los pacientes con tumores gliales recibieron el esquema de quimioterapia carboplatino y vincristina.

La radioterapia fue administrada en 32 de los 36 pacientes con dosis de 24 a 54 Gy de acuerdo a la histología, localización y diseminación del tumor. Los otros 4 pacientes no fueron candidatos debido a que uno fue menor de 2 años de edad y 3 presentaron complicaciones postquirúrgicas con muerte secundaria en los siguientes 4 meses después de la cirugía.

De los 36 pacientes 14 (38%) murieron, 5 de estos (36%) murieron secundario a desequilibrios hidroelectrolíticos y los otros 9 (65%) pacientes por progresión tumoral. De las 14 defunciones, 3 pacientes fueron sometidos a biopsia y 11 pacientes se les realizó intento de resección amplia.

De los 36 pacientes 13 (36%) presentaron disfunción de la glándula pituitaria, es importante mencionar que de estos 13 pacientes a 10 (76%) se les realizó resección total del tumor y los otros 3 (23%) que presentaron síndrome neuroendocrino se les realizó solo biopsia, lo cual demuestra la alta incidencia de estas complicaciones en pacientes sometidos a cirugía.

De acuerdo a la histología, en 100% de los pacientes con astrocitomas se presentó síndrome neuroendocrino, en 37% de los pinealoblastomas, en 45% de los germinomas y en 21% de los germinomas mixtos.

El rango de sobrevida global a 1, 5 y 10 años fue de 80%, 56% y 56% respectivamente (Figura 1).

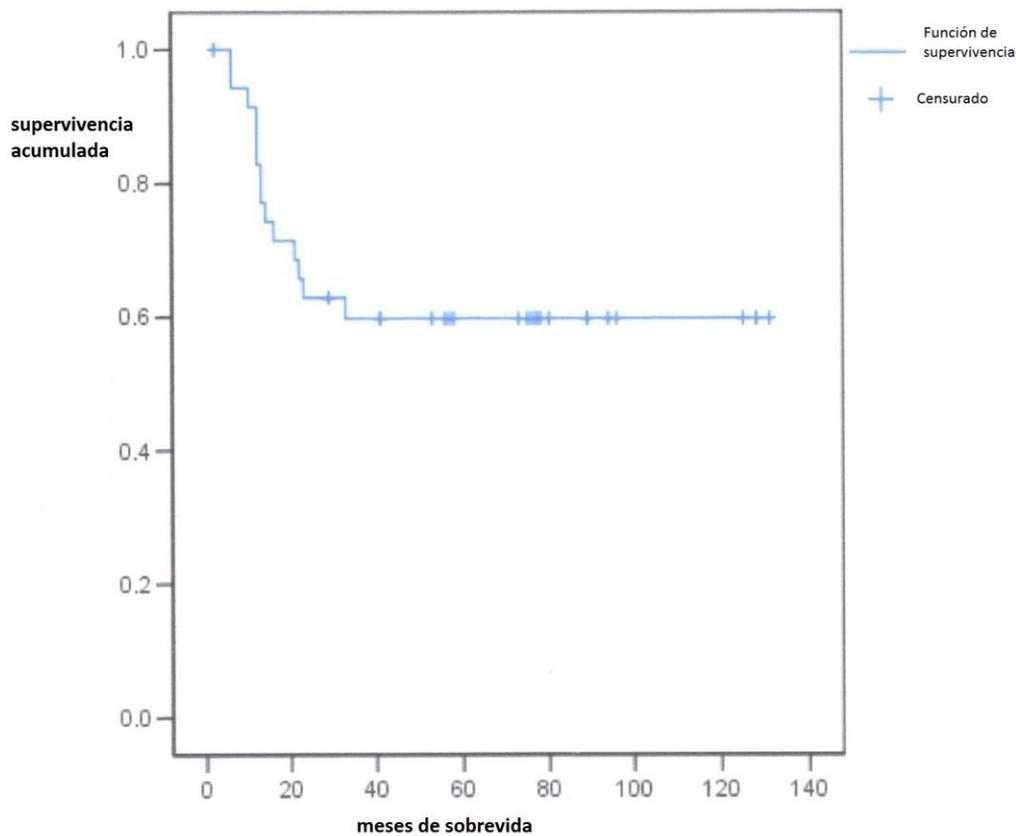
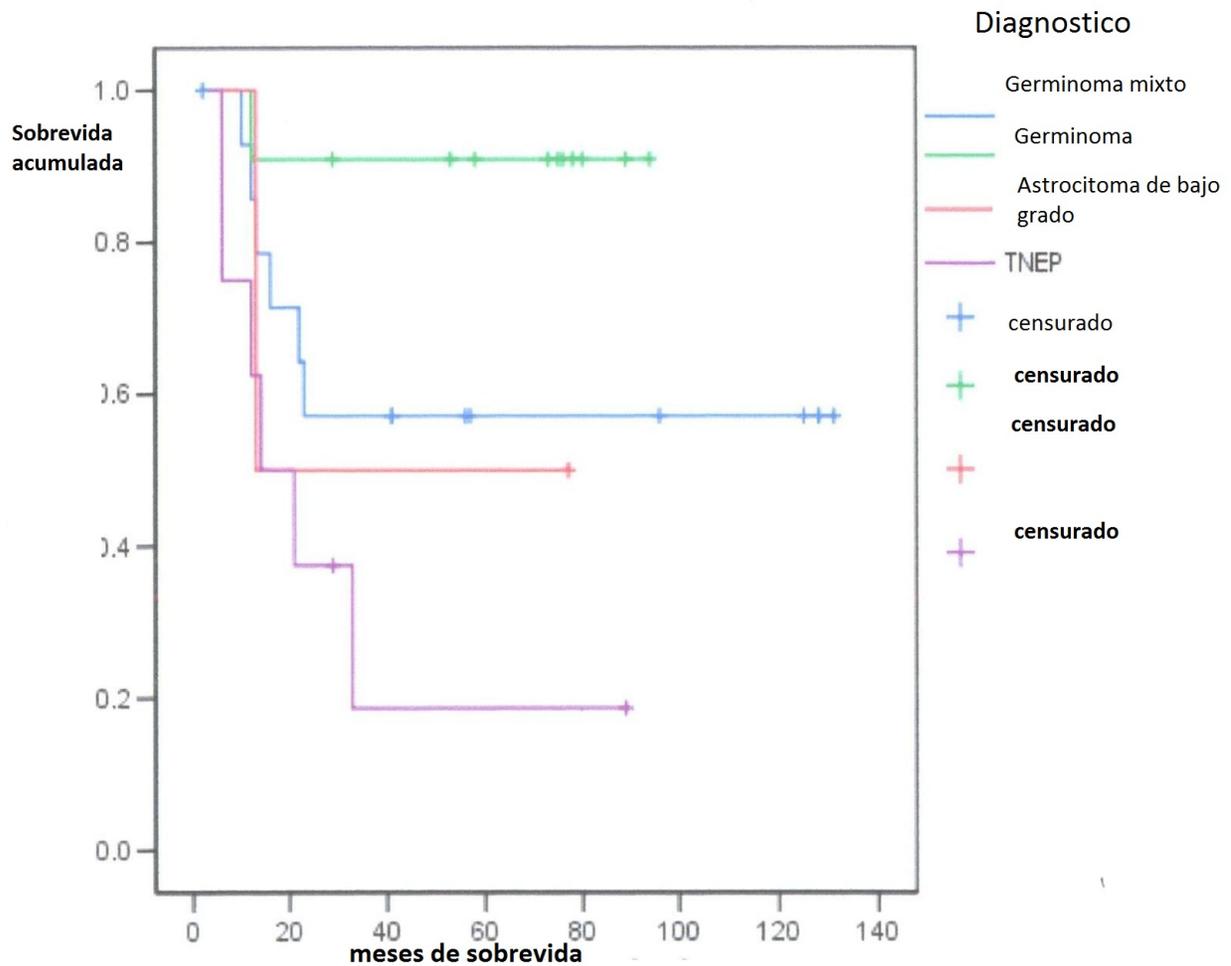


Figura 1. Sobrevida global de tumores de la región pineal.

De acuerdo a la histología tumoral, a los 10 años la sobrevida en los pacientes con tumores de células germinales y pinealoblastomas, los cuales fueron los tipos de tumores pineales más frecuentes en este estudio retrospectivo, fue de 72% y 24% (p menor de 0.05) respectivamente; en astrocitomas fue de 50% y germinoma mixto de 53% (Figura 2).



Las diferencias en los rangos de sobrevida de acuerdo a la histología del tumor fueron estadísticamente significativas. Se identificaron 2 casos de astrocitoma, uno de ellos murió y otro presentó una sobrevida mayor de 10 años.

La sobrevida presentada a 10 años de los pacientes tratados con resección tumoral total o parcial comparada con solo biopsia del tumor fue de 52% y 75% respectivamente ($p=0.07$).

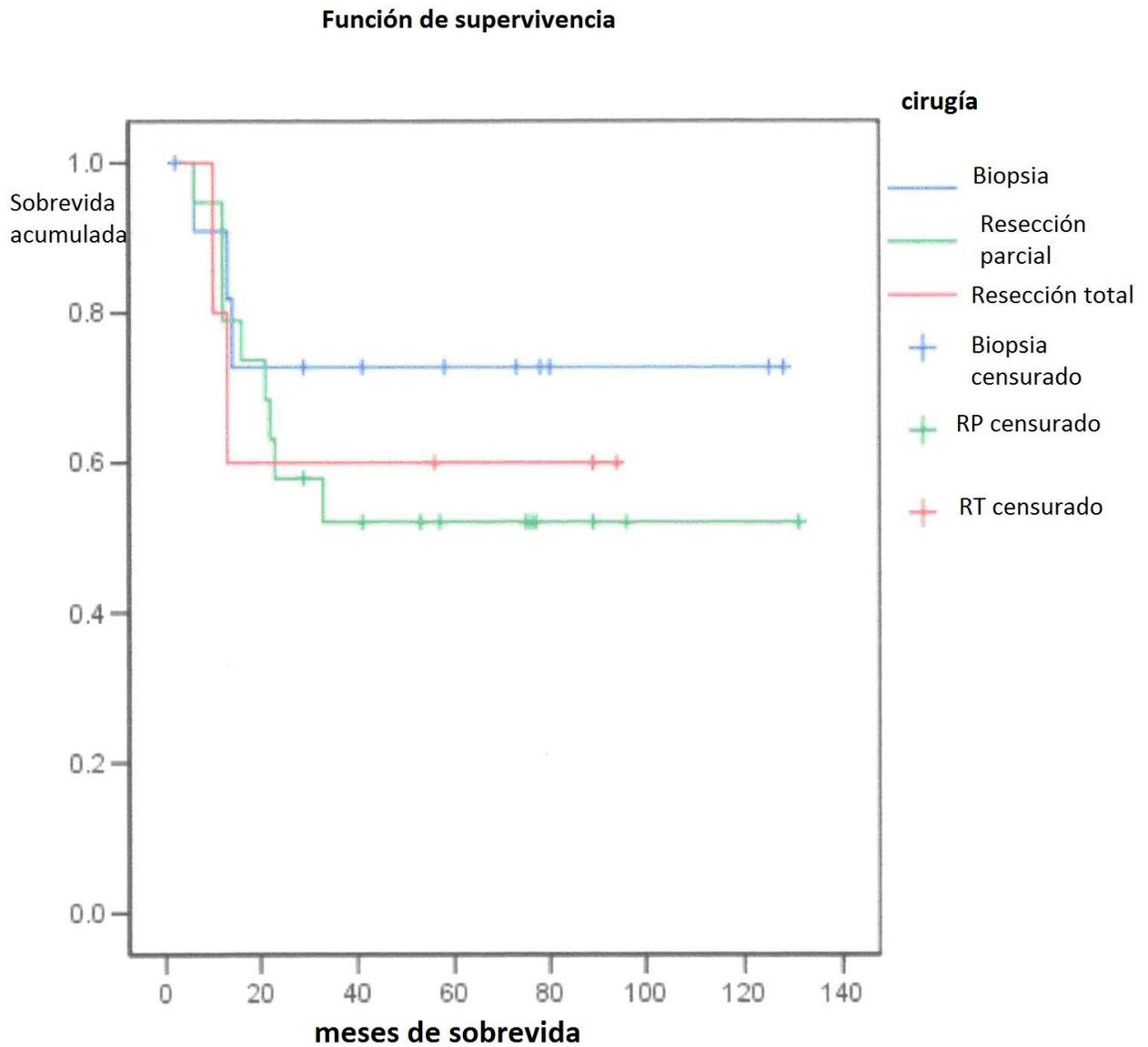
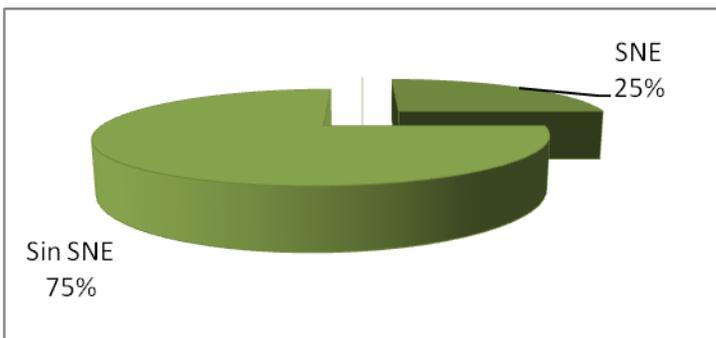
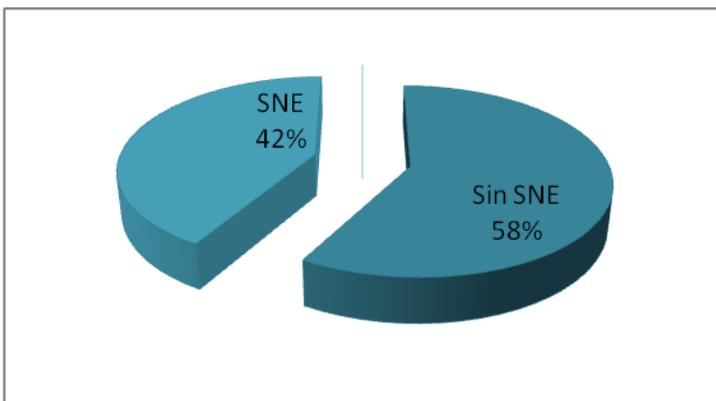


Figura 3. Sobrevida global de acuerdo a intervención quirúrgica.

En términos de morbilidad asociada en pacientes con tumores pineales, de los 12 pacientes biopsiados solo 3 presentaron síndrome neuroendocrino (25%), y en 10 de los 24 pacientes a los cuales se les realizó resección quirúrgica amplia o parcial (41%) (Gráfica 4 y 5).



Gráfica 4. Síndrome neuroendocrino en pacientes biopsiados.



Gráfica 5. Síndrome neuroendocrino en pacientes con resección quirúrgica.

Comparación de imágenes de resonancia magnética basal y posterior a quimioterapia neoadyuvante previo a radioterapia, de paciente pediátrico con diagnóstico histopatológico por biopsia de germinoma mixto.

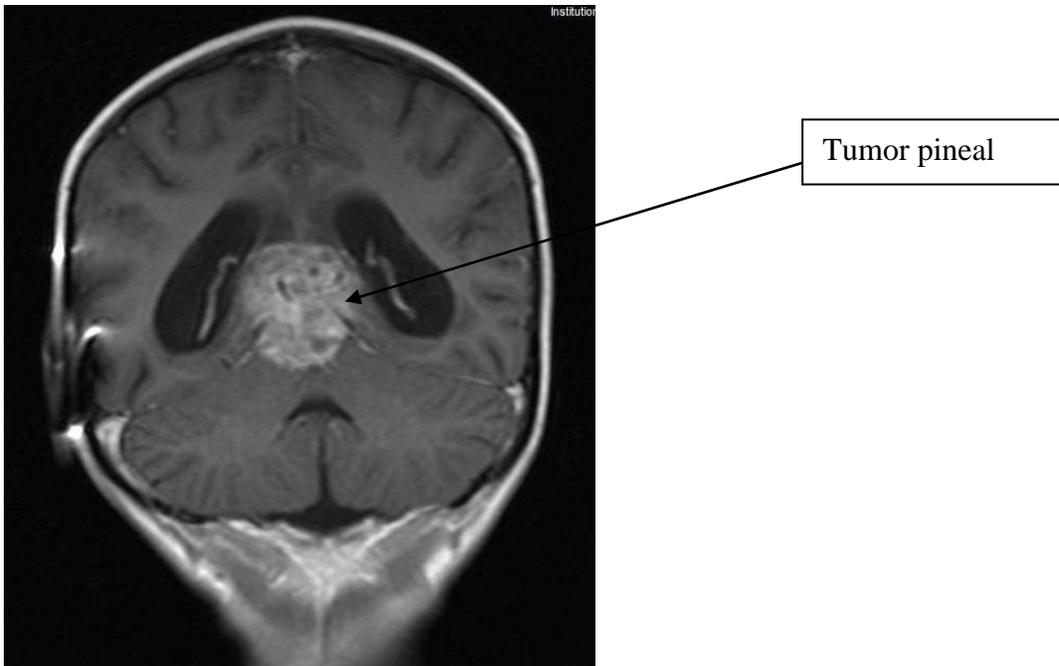


Imagen 1. Imagen de RM basal de tumor pineal, corte sagital.

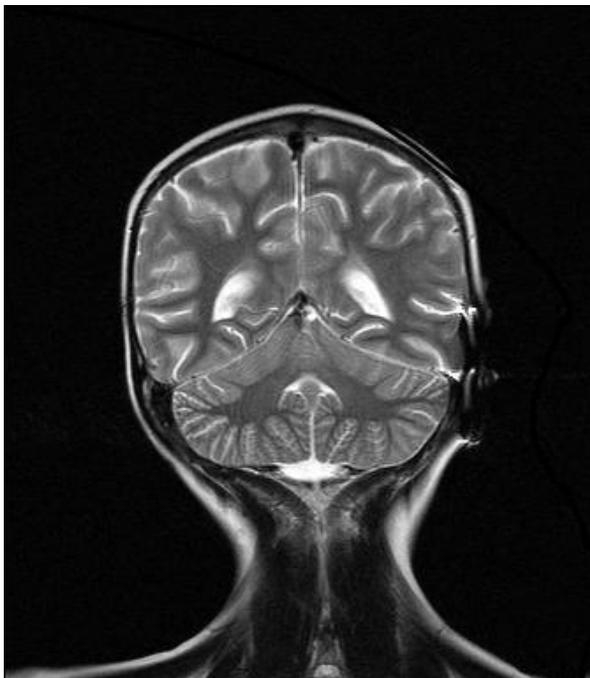


Imagen 2. Imagen de RM de control posterior a 4 ciclos de quimioterapia.



Imagen 3. Imagen de RM basal de tumor pineal, corte lateral.



Imagen 4. RM de control posterior a 4 cursos de quimioterapia, corte lateral.

DISCUSIÓN

Los tumores pineales presentan una frecuencia baja entre los tumores del sistema nervioso central, siendo más frecuentes en la población infantil que en la adulta. De estos el tumor de células germinales es más frecuente y tiene un alto potencial de cura, dependiendo esto del abordaje inicial, debido a esto es importante revisar los diferentes tratamientos que reciben todos los casos y elegir el mejor tratamiento posible.

En este estudio la pérdida de pacientes fue del 22%, lo cual puede alterar los resultados. Los datos demográficos, incluyendo la relación hombre a mujer recolectada fueron similares a los reportes de pacientes pediátricos por otros autores, Cho y cols han reportado una mediana de edad de 13 años, con rango 3.3 a 1 H:M, en nuestro estudio la mediana de edad fue de 8.8 años, con similiar rango predominando el sexo masculino con una relación de 2 a 1.

El manejo de los tumores de la región pineal depende del diagnóstico histológico. La ubicación y las estructuras vitales adyacentes dificultan el tratamiento quirúrgico, por consiguiente, los métodos conservadores, como derivación de líquido cefalorraquídeo y la radioterapia que se desarrollaron en el pasado, todavía se utilizan sin confirmación histopatológica en casos muy seleccionados (36). En la literatura se reporta el tratamiento de los tumores pineales entre 2 a 61% de los casos sin confirmación histopatológica, con base solamente en estudios de imagen y marcadores tumorales los cuales orientan sobre el tipo histológico del tumor, considerando además que esta no es una postura errónea, debido a que hemos observado una buena respuesta en la mayoría de los casos con tumores no resecables, iniciando en estos casos quimioterapia neoadyuvante, considerando que un alto porcentaje de nuestros pacientes 34/36 (94%) fueron diagnosticados como germinoma o pinealoblastoma, los cuales fueron sensibles al esquema de quimioterapia utilizado en nuestro Hospital. Esto nos ha permitido obtener buena experiencia utilizando quimioterapia neoadyuvante previo a radioterapia en tumores no resecables (Imagen 1 y 2). Sin

embargo, en nuestro país de acuerdo a la legislación vigente se requiere el diagnóstico histopatológico para poder iniciar cualquier tipo de tratamiento oncológico.

La resección radical en los tumores de la región pineal reportada por diversos autores, ha tenido una gran variabilidad desde 8 a 83%, aunque las técnicas de imagen y los métodos quirúrgicos para el tratamiento del sistema nervioso central continúan mejorando, sigue habiendo limitaciones quirúrgicas. La resección total en nuestra institución fue desarrollada en el 66% de los casos, lo cual es similar a otros estudios reportados; sin embargo podríamos considerar a la cirugía menos invasiva debido a la alta incidencia de presentación de síndromes neuroendocrinos postquirúrgicos (37).

Muchos pacientes con tumores pineales presentan manifestaciones secundarias a hidrocefalia obstructiva, los cuales requieren de tratamiento quirúrgico para la corrección de la hipertensión intracraneal y pueden manejarse mediante una derivación ventriculoperitoneal ó la realización de ventriculostomía endoscópica a través de una perforación en el piso del tercer ventrículo. En la actualidad la tercer ventriculostomía endoscópica es el tratamiento de elección, dado que permite tomar simultáneamente una biopsia de la lesión localizada en el tercio posterior del ventrículo (38).

La mayoría de los tumores de células germinales del SNC requieren biopsia del tumor, excepto en los casos donde se confirma la elevación de marcadores tumorales. Los casos en que los marcadores tumorales están ligeramente elevados sobre el rango normal o no hay una imagen característica, la biopsia tumoral deberá ser considerada. La resección total de estos tumores, usualmente es limitada, debido a la localización profunda y a las estructuras vasculares adyacentes, sin embargo con la biopsia se puede obtener un diagnóstico erróneo debido al muestreo que no permite tomar las partes más representativas del tumor. Los avances recientes en técnicas quirúrgicas han llevado a nuevos procedimientos sin mayores complicaciones sobre la región pineal como las técnicas microquirúrgicas (39). La resección total sin embargo no es recomendable debido al elevado riesgo de morbilidad postquirúrgica que fue observada en

nuestro estudio en el cual el 40% de los pacientes con resección amplia o parcial desarrollaron síndrome neuroendocrino lo que nos llevó a graves problemas para el manejo del equilibrio hidroelectrolítico.

El efecto sin complicaciones de la resección total ó radical en germinomas hasta el momento no ha sido comprobado en la literatura publicada. En cambio se ha demostrado que los pacientes que han recibido tratamiento oncológico han obtenido una adecuada respuesta con quimioterapia para la reducción y control de la enfermedad. Pocos estudios se han reportado sobre la evaluación de la importancia de la resección en tumores germinales del SNC. Y esto debe ser considerado solo en los casos de teratomas maduros, ya que la resección total de este tumor es usualmente curativa.

La sobrevida en nuestro grupo de pacientes fue de 80%, 56% y 56% a 1, 5 y 10 años respectivamente, similar a otros estudios reportados. En el grupo de pacientes en cual solo se realizó biopsia la sobrevida fue de 72% a los 10 años comparada con 52% en el grupo de pacientes que se realizó resección total o parcial, la diferencia entre la prevalencia de síndromes neuroendocrinos y complicaciones asociadas fue significativa en los diferentes grupos.

El tumor más frecuentemente de la región pineal en nuestro estudio fue el de células germinomatosas seguido del tumor de parénquima pineal, observándose un mejor pronóstico en el primer grupo.

El esquema de tratamiento oncológico utilizado durante los últimos 10 años en nuestra institución, ha tenido variaciones que han incluido esquemas con ifosfamida, carboplatino y etopósido y radioterapia adyuvante. Considerando que los objetivos primarios del tratamiento de los niños con tumores pineales, son el control de la enfermedad libre de actividad tumoral e incrementar la sobrevida, deben ser fundamentados en la disminución de la morbilidad y de los efectos secundarios de los tratamientos agresivos.

CONCLUSIONES

- En nuestro estudio observamos que los pacientes sometidos a resección amplia de tumores de la región pineal tuvieron una mayor morbimortalidad debido a las complicaciones neuroendocrinas secundarias. En base a esto consideramos necesario reevaluar los criterios para cirugía a través de procedimientos menos agresivos y que nos permitan establecer un diagnóstico histopatológico que fundamente los tratamientos oncológicos adyuvantes, lo que permitirá incrementar la sobrevida con una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. López J, Rivera M, Wanzke A. Brain tumors in Mexican children. Proc. SIOP 2006; 9:1-4.
2. Strother D, Pollack I, Fisher PG, Woo SY, Pomeroy SL, Rurke LB. Tumors on the central nervous system. En Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4a ed. Philadelphia, Ed Lippincott, Williams and Wilkins, 2002; 798-800.
3. Yazici N, Varen A. Pineal Region Tumors in children: A single center experience. Neuropediatrics 2009;40:15-21.
4. Cho BK, Wang KC, Nam DH. Pineal tumors: experience with 48 cases over 10 years. Childs Nerv Syst 1998;14:53-58.
5. Al Hussaini M, Sultan Iyad, Abuirmileh N. Pineal gland tumors: Experience from the SEER database. J Neurooncol 2009; 10 (7): 11060-09.
6. Buffenoir K, Rigoard P, Wager M, Ferrand S, Coulon A, Blanc JL, Bataille B, Listrat A. Papillary tumor of the pineal region in a child: case report and review of the literature. Childs Nerv Syst 2007 DOI 10.1007/s00381-007-0500-9.
7. Kang JK, Jeun SS, Hong YK. Experience with Pineal region tumors. Childs Nerv Syst 1998;14:63-68.
8. Cuccia V, Rodríguez F, Palma F, Zuccaro G. Pinealoblastomas in children. Childs Nerv Syst 2006; 22: 577-585 DOI 10.1007/s00381-006-0095-6
9. Lutterbach J, Fauchon F, Schild SE, Chang SM, Pagenstecher A, Volk B, Ostertag C, Momm F, Jouvett A. Malignant pineal parenchymal tumors in adult patients: patterns of care and prognostic factors. Neurosurgery 2002; 51(1):44-55.
10. Echeverria M, Fangusaro J. Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review. The Oncologist 2008;13:690-99.

11. Tien RD, Barkovich AJ, Edwards MSB. MR imaging of pineal tumors. *Am J Roentgen* 1990; 155: 143-151.
12. Smirniotopoulos JG, Rushing EJ, Mena H. Pineal region masses: differential diagnosis. *RadioGraphics* 1992; 12(3): 577-596.
13. Ray P, Jalli GI, Kim RY. Et al. Endoscopic third ventriculostomy for tumor related hydrocephalus in a pediatric population. *Neurosurg Focus* 2005;19-28.
14. Konovalov ANPD, Pitskhelauri DI. Principles of treatment of the Pineal region tumor. *Surg Neurol* 2003;250-68.
15. Gillheeney SW, Saad A. Outcome of pediatric pineoblastoma after surgery. *J Neuro-Oncol* 2008;89:89-95.7.
16. Jubran RF, Finlay J. Central Nervous System germ cell tumors. Controversies in diagnosis and treatment. *Oncology* 2005;19:705-11.
17. Sawamura Y. Management of primary intracranial germinomas: Diagnostic surgery or radical resection. *J Neurosurg* 1997;87:262-66.
18. Balmaceda C, Finlay J. Current advances in the diagnosis and management of intracranial germ cell tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4:253-62.
19. Yamini B, Refai D, Rubin C, Frim D. Initial endoscopic management of pineal region tumors and associated hydrocephalus: clinical series and literature review. *J Neurosurg* 2004; 100: 437-441.
20. Rieger A, Rainov N, Brucke M, Marx T, Endoscopic third ventriculostomy is the treatment of choice for obstructive hydrocephalus due to pediatric pineal tumors. *Min Inv Neurosurg* 2000; 43:83-86.
21. Wolden SL, Wara WM, Larson DA, Prados MD, Edwards MS, Sheed PK. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 943-949.
22. Rao YTR, Medini E, Haselow RE, Jones TK Jr, Levitt SH et al. Pineal and ectopic pineal tumors: the role of radiation therapy. *Cancer* 1981; 48: 708-713.

23. Pinkerton CR, Broadbent V, Horwich A, Levitt J, McElwain TJ, Meller ST et al. A carboplatin based regimen for malignant germ cell tumors in children. *Br J Cancer* 1991; 62: 257-262.
24. Kobayashi T, Yoshida J, Ishiyama J, Noda S, Kito A, Kida Y et al. Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for malignant intracranial germ-cell tumors. *J Neurosurg* 1989; 70: 676-681.
25. Allen JC, DaRosso RC, Donahue B, Nirenberg A. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. *Cancer* 1994; 74:940-944.
26. Kumar P, Tatke M, Sharma A. Histological analysis of lesions of the pineal region: A retrospective study of 12 years. *Pathol Res Pract* 2006;202:85-92.
27. Tomohiko NR, Junichi T, Toshiaki A. Cell differentiation and prognostic factors in pineal parenchymal tumors. *Clinic Neurol Neurosurg* 1997; 99(1): 234-40
28. Tsumanuma I, Tanaka R, Washiyama K. Clinicopathological study of pineal parenchymal tumors: correlation between histopathological features, proliferative potential, and prognosis. *Brain Tumor Pathol* 1999; 16(2): 61-8.
29. Mena H, Rushing EJ, Ribas JL, Delahunt B, Mccarthy WF. Tumors of pineal parenchymal cells: A correlation of histological features, including nucleolar organizer regions, with survival in 35 cases. *Human Pathol* 1995; 26 (1): 45-50
30. Jouvett A, Saint-Pierre G, Fauchon F, Privat K, Bouffet E, Ruchoux MM, Chauveinc L, Fevre-Montange M. Pineal parenchymal tumors: a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol* 2000; 10(1): 49-60.
31. Regis J, Bouillot P. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy; Review of the mortality and morbidity. *Neurosurgery* 1996;39:907-12.
32. Balmaceda C, Finlay J, Seller G. Prognostic factors at diagnosis in patients with primary nervous system germ-cell tumors. A report an international collaborative trial of chemotherapy. *Prog Am Soc Oncol* 1994; 13:176

33. Reddy AT, Wellons JC, Allen JC, Fiveash JB, Abdullatif H, Braune KW, Grabb PA. Refining the staging evaluation of pineal region germinoma using neuroendoscopy and the presence of preoperative diabetes insipidus. *J Neuro-oncol* 2004; 128-133.
34. Saeki N, Uchida D, Tatsuno I, Saito Y, Yamaura A. RM detección de germinoma supraselar causar diabetes insípida central. *Endocr J* 1999; 46 (2): 263-267.
35. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer* 1978;41:841-849.
36. Fauchon F, Jouvet A, Paquis P, SaintPierre G, Mottolese C, BenHassel M. Parenchymal pineal tumors; A clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2000; 46: 959-968.
37. Bruce J, Odgen AT, Surgical strategies for treating patients with pineal region tumors. *J Neuro-Oncol* 2004; 69: 221-236.
38. Youssef A, Keller J, VanLoveren H. Novel application of computer-assisted cisternal endoscopy for the biopsy of pineal region tumors: cadaveric study. *Acta Neuroch* 2007; 149: 399-406.
39. Hernesniemi J, Romani R, Albayrak B, Lehto H, Dashti R, Ramsey C, Karatas A. Microsurgical management of pineal region lesions: personal experience with 119 patients. *Surg Neurol* 2008; 70:576-583.
40. Merchant T, Sherwood D, Mulhern R, Rose S, Thompson S, Sanford R, Kun L. CNS germinoma: Disease control and long-term functional outcome for 12 children treated with craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (5): 1171-1176.

ANEXOS

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Diciembre 2007	Enero - Febrero 2008	Sep- Diciembre 2009	Enero- Febrero 2010	Julio 2010	Agosto 2010
Realización de protocolo	XX					
Presentación al comité de investigación		XX				
Recolección de datos			XX			
Análisis de resultados				XX		
Entrega de resultados					XX	
Entrega de tesis						XX

ANEXO 2.- PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADOS EN ESTE HOSPITAL.

- Esquema carboplatino. Vincristina (Carboplatino 350mg/m²SC día 1,2 y 14, y vincristina 2mg/m²SC día 1 y 14, los cursos fueron administrados cada 4 semanas durante 12 meses) utilizado en pacientes con astrocitomas de bajo grado.

- Esquema ICE (Ifosfamida 2g/m²SC día 1, 2 y 3 carboplatino 400mg/m²SC el día 1 y etoposido 100mg/m²SC días 1, 2 y 3, agregando MESNA al 100% de la dosis correspondiente a ifosfamida día 1, 2, 3 y 4, los cursos se repitieron cada cuatro semanas durante 12 meses) utilizado en los pacientes con tumores de células germinales y pinealoblastoma.