



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

"CARACTERIZACIÓN DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA POSTERIOR A RADIOTERAPIA EN PACIENTES
EN EDAD PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE TUMORES DE LÍNEA MEDIA DE ALTO GRADO EN SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL"

PRESENTA

DRA. MARIA GUADALUPE FLORES ROSAS

TUTOR

DR. JESUS DARIO RAYO MARES

JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIATRICA Y PROFESOR ADJUNTO HP CMNSXXI

ASESOR METODOLÒGICO

DRA. MARÍA FATIMA CHILACA ROSAS

MÉDICO ADSCRITO EN DIVISIÒN DE ONCOLOGIA Y URONEFROLOGIA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMNSXXI

COTUTOR

DRA. ARACELI REYES CUAYAHUITL

NEUROLOGA PEDIATRA Y NEUROFISIOLOGA CLÍNICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA PEDIATRICA HP CMNSXXI

CIUDAD DE MÉXICO, 2022



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL CENTRO MEDICO SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
SILVESTRE FRENK FREUD
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD**

**TITULO: “CARACTERIZACIÓN DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA POSTERIOR A
RADIOTERAPIA EN PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE TUMORES
DE LÍNEA MEDIA DE ALTO GRADO EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”**

Alumno: María Guadalupe Flores Rosas

Residente de 2do año de la Subespecialidad de Neurología Pediátrica en Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Silvestre Frenk”

Matricula: 98299073

e-mail: floresrosas.mg@gmail.com

Investigador principal:

Dr. Darío Rayo-Mares.

Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “Siglo XXI, Hospital de Pediatría Silvestre Frenk ” – Servicio de Neurología Pediátrica.

Nombramiento: Jefe de Servicio de Neurología pediátrica

Correo electrónico: darioayneuro@yahoo.com.mx

Teléfono 56276900 extensión 22261

Investigador asociado:

Dra. María Fátima Chilaca Rosas

Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Nombramiento: Médico adscrito en división de oncología y uro-nefrología

Correo electrónico: fatychro@hotmail.com

Teléfono: 55276900 extensión 22624

Investigador asociado: Dra. Araceli Reyes Cuayahuitl.

Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Silvestre Frenk ” – Servicio de Neurología Pediátrica.

Nombramiento: Profesora titular de la especialidad de neurología pediátrica.

Correo electrónico: draaracelircsigloxxi@gmail.com

Teléfono 56276900 extensión 22261

Dictamen de Aprobación

Miércoles, 09 de junio de 2021

Ref. 09-B5-61-2800/202100/

M.C. MARIA FATIMA CHILACA ROSAS
DIVISION DE ONCOLOGIA Y URO NEFROLOGIA, HOSPITAL DE ONCOLOGIA,
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
D.F. Sur

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Evaluación pronóstica de perfiles radiómicos en pacientes con diagnóstico de glioblastoma tratados con diferentes esquemas de radioterapia.**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2021-785-062.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,



Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:
Se anexa dictamen
SNN/ iah. F-CNIC-2020-321

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congressos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext.21210 causa@cis.gob.mx



Informe para modificación(es) al proyecto de investigación o sus anexos.

Presidente del Comité Nacional de Investigación Científica
PRESENTE

El que suscribe, M.C. MARIA FATIMA CHILACA ROSAS, en calidad de investigador principal del protocolo de investigación titulado:
" Evaluación pronóstica de perfiles radiómicos en pacientes con diagnóstico de glioblastoma tratados con diferentes esquemas de radioterapia."

con número de registro IMSS R-2021-785-062

con fecha 2021-06-16

que se está realizando en:

- DIVISION DE ONCOLOGIA Y URO NEFROLOGIA - D.F. Sur

Hago constar que he revisado el contenido de la(s) modificación(es) que se describe(n) a continuación:

Tipo de enmienda: Modificar Alumno

Justificación: No

Tipo de enmienda: Modificar Colaboradores

Justificación: Se agrega de colaboradora a la médico especialista Guadalupe Flores que cursa la Subespecialidad de Neurología Pediátrica, debido a que es relevante en su formación estudios funcionales y radiómicos en la evaluación de pacientes Pediátricos sobre todo en neoplasias como gliomas de alto grado, así como su valioso apoyo clínico con Pediatra subdivisión Neurología, se solicita agregarla como colaboradora.
*Anexó como archivo adjunto el curriculum de la especialista Guadalupe Flores, porque lo intentado en la plataforma repetidas ocasiones y no me deja anexarlo en el apartado correspondiente, agradezco su comprensión.

Tipo de enmienda: Modificar Metodología

Justificación: No

Y certifico que éstas se apegan a las guías de buenas prácticas clínicas y no afectan en lo sustancial el protocolo que fue autorizado por el Comité Nacional de Investigación Científica.

Atentamente


MARIA FATIMA CHILACA ROSAS

Investigador principal del protocolo



Enmienda de Inclusión de Alumna "Aprobada"

Ciudad de México, a 14 de enero de 2022

Dra. María Fátima Chilaca Flores

División de Oncología y Uro Nefrología, UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México

Presente

En relación al protocolo con título "Evaluación pronóstica de perfiles radiómicos en pacientes con diagnóstico de glioblastoma tratados con diferentes esquemas de radioterapia" con folio: F-CNIC-2020-321 y registro: R-2021-785-062, el Comité de Ética en Investigación CONBIOÉTICA 09 CEI-00920160601 y el Comité de Investigación COFEPRIS 17 CI 09 015 006, revisaron y "Aprobaron" la solicitud de la enmienda relativa a la inclusión de la Dra. María Guadalupe Flores Rosas como "alumna" e investigadora asociada al proyecto.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del Comité de Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro COFEPRIS CI: 17 CI 09 015 006

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro CONBIOÉTICA: 09 CEI 00920160601

RBB/SNN/ 2020-321

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	8
ANTECEDENTES.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
OBJETIVOS.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
LUGAR DE ESTUDIO.....	26
DISEÑO DE ESTUDIO.....	26
UNIVERSO DE ESTUDIO.....	26
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA.....	26
DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO.....	28
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	30
TÉCNICA DE MUESTREO.....	30
FUENTE DE INFORMACIÓN.....	30
ASPECTOS ÉTICOS.....	31
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	33
RESULTADOS.....	34
DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES.....	49
BIBLIOGRAFÍA.....	50

ABREVIATURAS

SNC: Sistema nervioso central

LGG: gliomas de bajo grado

HGG: gliomas de alto grado

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

DIPG: glioma pontino intrínseco difuso

Protocolo ICE: ifosfamida, cisplatino y etopósido

Protocolo Paker: vincristina, carboplatino

TMZ: temozolamida

SLP: sobrevida libre de progresión

CDC: Centro para el Control de Enfermedades

NPCR: Programa Nacional de Registros de Cáncer

RMN: resonancia magnética nuclear

ADC: coeficiente de difusión aparente

Gy: Gray

OMS: organización mundial de la salud

ROS: especies reactivas de oxígeno

VR: Virchow-Robin

DWI: detección in vivo del movimiento de moléculas de agua.

FLAIR: Recuperación de la inversión atenuada de fluido

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único

PET: tomografía de emisión de positrones

RESUMEN ESTRUCTURADO

“CARACTERIZACIÓN DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA POSTERIOR A RADIOTERAPIA EN PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE TUMORES DE LÍNEA MEDIA DE ALTO GRADO EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”

Flores Rosas MG, Rayo Mares DJ, Chilaca Rosas MF

Antecedentes: Los tumores de sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos pediátricos más frecuentes representando la principal causa de mortalidad por cáncer infantil, englobando aquí a los gliomas cerebrales, clasificados en grado bajo (LGG) y grado alto (HGG) según las características histomorfológicas, estos últimos representan un grupo relativamente raro de neoplasias del SNC con un comportamiento agresivo y de mal pronóstico, el tratamiento combina la cirugía parcial o macroscópica completa con el tratamiento coadyuvante de quimioterapia y/o radioterapia, esta última con la capacidad de inducir lesiones a corto y largo plazo sobre el SNC, siendo la resonancia magnética el estudio de elección para el seguimiento y determinación de respuesta al tratamiento, por lo tanto resulta fundamental una adecuada interpretación que permita guiar intervenciones subyacentes oportunas.

Objetivo: Describir los hallazgos o alteraciones imagenológicas post-radioterapia de los tumores cerebrales de alto grado de línea media mediante el seguimiento por resonancia magnética de encéfalo.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y serie de casos, en donde se seleccionaron pacientes de 3-18 años con diagnóstico confirmado mediante estudio histopatológico y que recibieron radioterapia, posteriormente se analizaron los hallazgos imagenológicos obtenidos mediante un resonador magnético marca Siemens 1.5T del departamento de medicina nuclear del HP Siglo XXI que estaban incluidas en el registro electrónico del sistema Xeroviewer.

Resultados: La distribución de los tumores de línea media de alto grado predominó en el sexo femenino (67%), las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron ataxia y cefalea crónica (13.3%), la estirpe tumoral más frecuente fue el glioma de tallo difuso grado IV de la OMS (66.7%), los hallazgos imagenológicos post radioterapia más frecuentes fueron: la reducción de las dimensiones de la masa tumoral >50% (66.6%) y <50% (33.3%), anomalías en sustancia blanca periventricular en ponderación T2/FLAIR (50%), datos de atrofia cortical e incremento de las dimensiones a nivel del espacio subaracnoideo (50%) e imágenes de radionecrosis “pompa de jabón”(16.6%)

Conclusiones: La comprensión de los hallazgos imagenológicos post-radioterapia así como las consecuencias de la radioterapia incluidas sus ventajas y desventajas, sobre los tumores de línea media de alto grado, es esencial para lograr mejores resultados en los pacientes y analizar nuevas estrategias de tratamiento.

ANTECEDENTES

NEOPLASIAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los tumores malignos primarios del sistema nervioso central (SNC) son las segundas neoplasias malignas infantiles más frecuentes, después de las neoplasias malignas hematológicas, y son los tumores sólidos pediátricos más frecuentes representando la principal causa de muerte por cáncer infantil, superando la tasa de mortalidad de la leucemia linfoblástica aguda.¹

Los gliomas son los tumores cerebrales más frecuentes en los niños y representan casi el 50 % de todos los tumores pediátricos del sistema nervioso central (SNC), son un grupo heterogéneo de enfermedades, que van desde altamente malignas y frecuentemente fatales hasta histológicamente benignas y curables solo con cirugía.

Los gliomas de bajo grado (LGG; grado I - II de la OMS) los tumores cerebrales infantiles más frecuentes y representan más del 30% de los tumores cerebrales primarios , los más comunes en los niños son los astrocitomas pilocíticos y fibrilares(difusos),los oligodendrogliomas y xantastrocitomas pleomórficos con una supervivencia global del 95% , dentro de los gliomas cerebrales también se incluyen los gliomas de alto grado (HGG; grado III -IV de la OMS) comprenden el 8-12% , en los cuales desafortunadamente ha habido poca mejora en los resultados de supervivencia en más de 20 años de ensayos clínicos prospectivos y por ultimo se engloban en esta categoría los gliomas de tronco encefálico que representan el 10-20% y la mayoría son del subtipo de gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG) , con un pésimo pronóstico con una mediana de supervivencia menor a 1 año.²

El tratamiento para los gliomas de alto grado de tronco encefálico, es la extirpación quirúrgica máxima segura, es decir retirar el mayor volumen tumoral posible, sin afectar tejido encefálico de importancia vital, con la finalidad de aliviar el efecto de masa y obtener muestra suficiente para histopatológicos o moleculares, seguida de tratamiento adyuvante con quimioterapia-radioterapia la cual se inicia aproximadamente 5-6 semanas después de la cirugía. Los esquemas típicamente usados son radioterapia externa a dosis de 60 Gy, dividido en 30 fracciones, con una duración de 6 semanas y quimioterapia con temozolamida en combinación de carboplatino y vincristina, usada ampliamente como terapia de primera línea para LGG y ha demostrado control de la enfermedad con respuestas objetivas y SLP prolongada recientemente la radioterapia ha demostrado que prolonga el tiempo de supervivencia y mejora la calidad de vida para estos pacientes.³

Para DIPG, la radiación es la única modalidad terapéutica que demuestra consistentemente una respuesta clínica y radiográfica, aunque sin control de la enfermedad a largo plazo, se ha demostrado que aproximadamente el 70 % de los niños tienen mejoría neurológica y entre el 40 % y el 60 % tienen una respuesta tumoral objetiva después de la radioterapia convencional (54 Gy en 30 fracciones diarias de 180 cGy). La combinación de carboplatino y vincristina se usa ampliamente como terapia de primera línea para HGG y ha demostrado control de la enfermedad con respuestas objetivas y sobrevida libre de progresión prolongada , un régimen alternativo también usado es el tratamiento con cisplatino y el etopósido utilizados como primera opción en algunos países europeos con una respuesta muy alta y control de la enfermedad a largo plazo , sin embargo, muchos

investigadores son reacios a usar esta combinación debido al riesgo elevado de pérdida auditiva.⁴

FACTORES DE RIESGO

Edad: Los gliomas de alto grado representan 10-12% de todos los tumores cerebrales infantiles, encontrándose el 53% de los tumores de los tumores en niños de 0 a 14 años y el 37% en adolescentes de 15 a 19 años.⁵

Sexo: La mayoría de las series estiman que los gliomas de alto grado presentan una distribución entre hombres y mujeres es relativamente igual.⁶ Sin embargo de acuerdo con los últimos datos del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) y Programa Nacional de Registros de Cáncer (NPCR) de los Estados Unidos la incidencia de los tumores de alto grado fue mayor en la población femenina, con índices de mortalidad más elevados en más altos hombres.⁷

Radiación ionizante: Son el factor de riesgo ambiental más usual para los tumores cerebrales, siendo estos efectos cancerígenos más fuertes en los niños al ser radiosensibles y contar con más años de vida potencial para expresar el riesgo. Algunos estudios han demostrado que la radioterapia para los cánceres infantiles está asociada con el desarrollo de tumores cerebrales, particularmente aquellos que reciben tratamiento por leucemia linfoblástica aguda, encontrándose una latencia entre la irradiación y la aparición estimada entre los 7 a 9 años, siendo los meningiomas y los gliomas los tipos de tumores inducidos predominantes.⁷

Factores moleculares: Los esfuerzos internacionales de secuenciación de próxima generación descubrieron mutaciones de histonas somáticas como un sello distintivo

de HGG en niños y adultos jóvenes, representadas por K27M y G34R/V en los genes que codifican H3.3 y H3.1.

Los patrones emergentes sugieren una mayor diversidad biológica dentro de los tumores con mutación K27M: las mutaciones H3.3 se encuentran en las estructuras de la línea media (coocurriendo con *FGFR1* y/o mutaciones *NF1* en algunos gliomas talámicos), generalmente afectan a niños de 7 a 10 años de edad y están asociadas con muy mal resultado. Por el contrario, las mutaciones H3.1 se limitan en gran medida a DIPG con un inicio más temprano (edad de 4 a 6 años), se han asociado con características clinicopatológicas y radiológicas distintas y un pronóstico ligeramente mejor.⁸

GLIOMAS DE BAJO GRADO

Son el tipo más frecuente de tumores de sistema nervioso central en niños y constituyen el 25-30% de todos los casos, pueden ser difíciles de categorizar, ya que pueden ocurrir en cualquier parte del sistema nervioso central y comprenden múltiples histologías tumorales diferentes. Históricamente, el cerebelo es la ubicación más prevalente y los gliomas cerebelosos de bajo grado representan del 15 al 25 % de todos los tumores pediátricos del sistema nervioso central seguidos de los gliomas hemisféricos (10%-15%), los gliomas de las estructuras profundas de la línea media (10%-15%), los gliomas de la vía óptica (5%) y los gliomas del tronco encefálico (2%-4%).

Las dos histologías de glioma de grado bajo más comunes en niños son el astrocitoma pilocítico y el astrocitoma fibrilar difuso , el primero ocurre principalmente en niños de 5 a 19 años con un pico de incidencia en el rango de

edad de 5 a 9 años su principal sitio de localización es en cerebelo , la distribución por edades de los astrocitomas fibrilares difusos es mayor, y solo el 10 % se presenta por debajo de los 20 años , siendo más frecuente en la región supratentorial , estructuras de la línea media y región cervicomedular.

Otras histologías de glioma de bajo grado menos comunes en niños incluyen astrocitoma pilomixoide, el término “pilomixoide” se introdujo para describir un subconjunto de tumores pilocíticos con un comportamiento clínico más agresivo, tienden a ocurrir a la edad promedio de 18 meses y se localizan en la región hipotalámica.⁹

GLIOMAS DE ALTO GRADO

Aproximadamente el 10 % de estos tumores se consideran gliomas pediátricos de alto grado (HGG), representando más del 40 % de las muertes ocasionadas por tumores del SNC , dentro de esta clasificación se encuentra el glioma pediátrico de alto grado (HGG) incluye esencialmente el astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) y el glioblastoma multiforme (GBM; grado IV de la OMS), ambos tumores astrocíticos malignos, difusos e infiltrantes , dentro de esta categoría se incluye el glioma pontino intrínseco difuso (DIPG), diagnóstico establecido con frecuencia por una combinación de síntomas clínicos (disfunción del tronco encefálico que se desarrolla rápidamente y/u obstrucción del líquido cefalorraquídeo) y criterios radiológicos (masa grande y expansiva del tronco encefálico que ocupa más de dos tercios de la protuberancia), muestra un comportamiento uniformemente agresivo, incluso cuando muestra una histología de menor grado, esto se refleja en parte en los criterios actualizados de la OMS de 2016, según los cuales los gliomas difusos

de línea media con mutaciones de histonas K27M (incluida la mayoría de los DIPG) se clasifican como grado IV de la OMS, independientemente de la histología.¹⁰ La mayoría de los gliomas difusos de línea media pediátricos que surgen en el tronco encefálico (es decir, DIPG; > 90 %), tálamo (aproximadamente 50 %), y médula espinal (aproximadamente 60 %).¹¹ Por lo tanto, los gliomas pontinos difuso son los tumores más frecuentes de tallo cerebral comprenden el 80% de los casos, siendo estos los más infiltrantes y de alto grado en el examen histológico, la gran mayoría presenta una enfermedad rápidamente progresiva, caracterizada por

disfunción de las estructuras pontinas, incluidos los tractos largos y los núcleos de los nervios craneales, la diplopía suele ser el primer signo secundario a la parálisis del nervio motor ocular externo, la lesión en el núcleo facial producirá parálisis facial central, el daño a las vías motoras largas se manifestará con datos de neurona motora superior y la disfunción de las conexiones pontocerebelosas causará ataxia, dismetría, disartria. La tríada clásica descrita en el DIPG está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes, que incluye signos de vías largas, signos cerebelosos y neuropatías de nervios craneales, la principal complicación de este resulta ser la hidrocefalia ocurre en 10% de los casos, pero si no se trata, puede progresar al coma y la muerte.¹²

A nivel de neuroimagen los gliomas de alto grado se caracterizan la secuencia T2 o en el procesamiento FLAIR de esa secuencia del estudio de la resonancia magnética, frecuentemente caracterizada cualitativamente como una lesión tipo masa heterogénea hiperintensa frecuentemente reforzamiento al contraste y con edema; puede presentarse hasta en un 66% un patrón de anillo. La mayoría de los

pacientes son diagnosticados antes de los siete años. Después del diagnóstico, la mediana de supervivencia suele ser de nueve meses, sólo el 10% vive más de dos años, en comparación con el glioblastoma pediátrico, el pronóstico del DIPG es el peor, con una supervivencia general menor.¹³

FISIOPATOLOGÍA

La radioterapia a nivel celular se asocia a diversos mecanismos fisiopatológicos dentro de los más importantes se encuentran los siguientes:¹⁴

a) Interrupción de la barrera hematoencefálica: Por lo tanto, la interrupción da como resultado una vía para que las células inmunes e inflamatorias sistémicas ingresen al cerebro e impulsen la neuroinflamación. En cuanto a los mecanismos del daño endotelial tardío, la reparación inadecuada de las células endoteliales dañadas y la interrupción de la BHE contribuyen a la hipoxia tisular y a la regulación positiva de los genes que responden a la hipoxia.

b) Pérdida de la neurogénesis del hipocampo: El hipocampo es esencial para el aprendizaje y la función de la memoria, la neurogenesis ocurre principalmente en la circunvolución dentada y la zona subgranular del hipocampo y la zona subventricular de los ventrículos laterales, alterando este proceso por la radiación y suprimiendo la diferenciación neuronal.

c) Senescencia inducida por radiación: Después de la exposición a la radiación, las células adoptan una de las muchas respuestas celulares, incluido el daño del ADN, que ocurre como una respuesta directa a la radiación o como un efecto secundario de los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno (ROS). Si las roturas de

la doble cadena del ADN no se reparan, las células se someten a uno de varios destinos: apoptosis, senescencia celular, mutación o inestabilidad genómica. Por lo tanto, la senescencia celular inducida por radiación es un mediador importante de la disfunción tisular que promueve la inflamación crónica.

CARACTERIZACIÓN DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM es el estándar de oro para el diagnóstico de estas neoplasias descritas como masas infiltrativas, asimétricas, que ocupan generalmente más del 50% de las estructuras del puente. Se observan hipo o isointensas en T1 (92% de los casos) e hiperintensas en T2, en imágenes FLAIR se puede observar un realce homogéneo del tumor y tejido circundante. Al contraste se observa realce discreto y heterogéneo en el 51% de los casos, en algunos en formade anillo, siendo los tumores localizados en el puente los que menor realce al contraste presentan. La espectroscopia por resonancia magnética, con estimación de radio-colina N-acetil aspartato (Cho: NAA) es otro método no invasivo diagnóstico y que podría proporcionar información pronostica, otras modalidades de imagen potencialmente útiles pero aún en estudio son la difusión rápida por RM, el SPECT- CT con talio y el PET-CT con análogos de somatostatina, surgiendo de esta manera recientemente la radiómica método para la descripción cuantitativa de imágenes médicas, por medio de análisis matemáticos avanzados; ya sean manuales o automatizados.¹⁵

Dentro de los hallazgos imagenológicos más frecuentemente relacionados posterior al tratamiento con RT se encuentran los siguientes:

➤ Radionecrosis

Es el daño permanente del tejido inducido por el tratamiento con radioterapia con una frecuencia del 5 al 25%, condicionado por el daño vascular que conlleva a inflamación local del tejido, inicialmente visualizado como áreas tratadas con edema en las secuencias potenciadas en T2 (FLAIR) y/o captación de contraste y que resultan posteriormente en áreas de hialinización vascular, franca necrosis y gliosis , por lo general esta se presenta alrededor de los 6 meses hasta años luego del tratamiento , Ocurre con mayor frecuencia en el sitio de tratamiento, se observa en RMN como una masa realzadora de anillo con edema circundante y efecto de masa, hallazgos similares a los de la recidiva tumoral , generalmente se observa de 2 a 32 meses después de la terapia, y el 85% de los casos ocurren dentro de los 2 años.¹⁶ No es infrecuente la coexistencia de fenómenos de radionecrosis y progresión tumoral , existe un estudio que nos permite distinguir entre ambas situaciones son las imágenes ponderadas por difusión para diferenciar el glioma recurrente de la necrosis por radiación, demostrando que los tumores recurrentes tienen valores de coeficiente de difusión aparente (ADC) más bajos que la necrosis por radiación, esto se explica debido a un incremento de la celularidad tumoral lo que genera que las células tumorales estén densamente empaquetadas, pudiendo inhibir el movimiento efectivo de las moléculas de agua, produciendo así una difusión restringida. Esta difusión restringida se manifiesta con alta intensidad de señal en imágenes ponderadas por difusión y baja intensidad de señal en imágenes ADC.¹⁷

La apariencia típica radiológica es una lesión o masa con necrosis central, a menudo con quistes internos y efecto de masa asociado, el realce casi siempre está presente y se ha descrito como parecido al «queso suizo» o a la «pompa de jabón», focos de realce entremezclados con zonas de necrosis dentro del núcleo. Las principales características diferenciales con recurrencia la tumoral se basan en la respuesta hipometabólica a la FDG F-18, mientras que esta es hipermetabólica en recurrencia tumoral, es decir, se acumula en las células tumorales, la sensibilidad del F-18 FDG PET/CT para diferenciar la necrosis por radiación del tumor recurrente es del del 75 % y especificidad del 81 %, por último otra prueba es la de Talio-201 o Tc-99m SPECT en donde la necrosis por radiación generalmente muestra una disminución de la captación y el glioma recurrente generalmente muestra una mayor captación.¹⁸

➤ **Lesión difusa de la sustancia blanca**

La integridad de las fibras de la sustancia blanca se ve comprometida como resultado de un curso de RT en tejido de aspecto normal de pacientes con tumores cerebrales, la lesión de la sustancia blanca puede ser focal o difusa, pero difícil de identificar de forma aguda o subaguda con resonancia magnética, estas son visibles en la resonancia magnética hasta 12 a 18 meses después de la RT o incluso más tarde¹⁹, manifestándose como zonas de hiperintensidad en RM de predominio periventricular o como una banda confluyente que se extiende desde los ventrículos hasta la unión corticomedular.²⁰

➤ **Leucoencefalopatía post-radiación**

Ocurre en cerca de un tercio de los pacientes luego de la irradiación cerebral , suele manifestarse tras un período de latencia que oscila desde tres meses a varios años, apareciendo, generalmente, a los seis meses de finalizada la radioterapia, esta patología que se define por la presencia de cambios en la sustancia blanca cerebral.²¹ Se caracteriza por cambios en la sustancia blanca cerebral que suelen ser bilaterales y simétricos a nivel periventricular, atrofia corticosubcortical y ventriculomegalia, con cambios quísticos, esta se observara representada por hipointensidades en RMN potenciada en T1 y por hiperintensidades en T2 y FLAIR ,es característico que no afecte las fibras de asociación subcorticales ni el cuerpo calloso.²²

➤ **Malformaciones vasculares y microhemorragias:**

La trombosis de pequeñas vénulas junto con la lesión del endotelio de los capilares lleva a la dilatación de los mismos, y formación de telangiectasias capilares , por lo que en ocasiones se producen sangrados subclínicos principalmente reconocibles en T2* ecogradiante, las microhemorragias intracerebrales son las lesiones vasculares más frecuentes lesiones son más frecuentes dentro de la población infantil mientras que las malformaciones cavernosas suelen aparecen con una latencia media por encima de 5 años, principalmente en regiones del cerebro que han recibido > 30 Gy. Con las imágenes de susceptibilidad magnética de alta sensibilidad, la incidencia acumulada de microhemorragias en estudios retrospectivos no controlados varía del 40 al 90% entre 5 y 10 años después de la radiación.²³

➤ **Dilatación de los espacios de Virchow-Robin secundaria a la radiación**

El término se utiliza para describir los espacios alrededor de las arterias penetrantes que contienen líquido intersticial y que están revestidos por células piales , se localizan más comúnmente en la región de las arterias lenticuloestriadas en los ganglios basales, a lo largo de las arterias perforantes en la región frontal y en el tronco encefálico , no obstante se ha informado del desarrollo de espacios perivasculares dilatados que progresivamente crecen dentro del campo de radiación, pero relativamente alejados del sitio del tumor primario , las características de imagen incluyen lesiones parenquimatosas circunscritas e hiperintensas en T2 y supresión en FLAIR.²⁴

➤ **Alteraciones quísticas**

La formación de quistes después de la RT se caracteriza por el desarrollo y agrandamiento progresivo de la hipointensidad T1 (hiperintensidad T2) en o adyacente al tumor en RMN, los estudios publicados hasta la fecha se han centrado en la formación de quistes ocurre después de los 3 años de la radioterapia inicial

➤ **Pseudoprogresión**

Crecimiento o aparición de novo de un área de captación de contraste, visualizada tempranamente (considerándose hasta 6 meses) luego de finalizar el tratamiento con radioterapia, aunque también se ha evidenciado en tratamientos con inmunoterapia, en ausencia de crecimiento tumoral real, el cual se resuelve de forma espontánea . Para hablar de pseudoprogresión es indispensable que no existan hallazgos que sean típicos de progresión fuera de la zona de tratamiento con radioterapia, ni pruebas anatómo-patológicas que confirmen la presencia de

tumor activo, se presenta hasta en el 30 % de los pacientes tratados con quimio-
radioterapia.²⁵

JUSTIFICACIÓN

El HP CMN Siglo XXI es considerado como un hospital de referencia oncológica de las principales neoplasias del sistema nervioso central, entre los múltiples tipos de neoplasias que se encuentran en los pacientes pediátricos, los tumores de alto grado de línea media representan los más resistentes a tratamiento son simultáneamente los tumores más agresivos del SNC , teniendo como tratamiento la combinación de la cirugía y radioterapia (RT) , siendo esta última de gran importancia ya que tras la intervención quirúrgica de estas neoplasias se puede llegar a aumentar la supervivencia respecto al tratamiento quirúrgico aislado , en la actualidad no hay ninguna otra modalidad de tratamiento que se pueda administrar después de la cirugía con un efecto tan beneficioso como el que aporta la RT. Sin embargo, la RT puede provocar diversos efectos secundarios sobre el tejido nervioso a corto y largo plazo, los cuales se traducen en lesiones anatómicas focales o difusas que pueden evidenciarse mediante estudio de resonancia magnética de encéfalo, por lo que se analizaron estos hallazgos con la finalidad que en estudios posteriores, se pueda identificar las regiones anatómicas más vulnerable y la repercusión de lesión de las mismas en la funcionalidad del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Magnitud. El Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freud” Centro Médico Nacional Siglo XXI recibe una gran cantidad de pacientes con diagnósticos de diversos tumores de alto grado de línea media referidos de hospitales de segundo nivel de atención del área metropolitana y de diferentes estados del país, para la administración o inicio de sesiones de radioterapia, continuando su seguimiento imagenológico post-radioterapia mediante el uso de resonancia magnética de encéfalo , con el propósito de evaluar la respuesta a estos agentes y progresión tumoral.

Trascendencia. Se ha demostrado que la radioterapia y cirugía además de la cirugía combinada con quimioterapia prolonga la supervivencia en pacientes con tumores de la línea media en comparación con la cirugía aislada, aumentando la supervivencia de 3 meses a los 7 a 12 meses, sin embargo, también se ha descubierto que radiación puede tener impactos a largo plazo en la microglía, lo que afecta el fenotipo celular, la proliferación y genera infiltración monocítica del SNC. La mayoría de la mortalidad atribuida a esta neoplasia es secundaria a la recurrencia o progresión tumoral, en donde la mayoría de los tumores recurrentes surgen de la ubicación previamente radiada. Por lo tanto, resulta necesario comprender y combatir los mecanismos de toxicidad aguda y crónica a través de los cuales la RT afecta al encéfalo para facilitar la supervivencia a largo plazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los hallazgos en resonancia magnética posterior a radioterapia en pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de tumores de línea media de alto grado en sistema nervioso central en el HP CMN Siglo XXI?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Se describieron los hallazgos imagenológicos en resonancia magnética posterior a radioterapia en pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de tumores de línea media de alto grado en sistema nervioso central en el HP CMN Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Se reportaron la edad al diagnóstico y sexo de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de tumores de línea media de alto grado en sistema nervioso central en el HP CMN Siglo XXI.
- Se describió el tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico brindado en pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de tumores de línea media de alto grado en sistema nervioso central en el HP CMN Siglo XXI.
- Se analizó el protocolo de radioterapia de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de tumores de línea media de alto grado en sistema nervioso central en el HP CMN Siglo XXI.
- Se explicaron los principales síntomas de los tumores de línea media de alto grado de SNC al momento del diagnóstico en el HP CMN Siglo XXI.
- Se logró especificar el tipo de resección neuroquirúrgica usada en los tumores en línea media de alto grado de SNC como tratamiento coadyuvante a la administración de radioterapia en el HP CMN Siglo XXI.

MATERIALES Y MÉTODOS

LUGAR DE ESTUDIO

Departamento de neurología pediátrica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freud”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad de México, México.

DISEÑO DE ESTUDIO

Descriptivo, serie de casos.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores de línea media recibieron tratamiento con radioterapia y tenían resonancia magnética de encéfalo previa y post-radioterapia en el registro electrónico de CMNSXXI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 3-18 años con diagnóstico de tumores de línea media de alto grado en sistema nervioso central en el HP CMN Siglo XXI.
- Pacientes que contaran con resonancia magnética de encéfalo posterior a tratamiento con radioterapia.
- Pacientes que contaran con expediente clínico y electrónico completo.

Criterios de exclusión:

- Contar con estudio de resonancia magnética de encéfalo ajeno al Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes con diagnóstico establecido de tumores de línea media que recibieron una modalidad de tratamiento diferente a la radioterapia.
- Estudio de resonancia magnética de encéfalo con exceso de artefacto.

- Estudio de imagen con inadecuada identificación del paciente y número de seguridad social registrado en expediente electrónico de registro.
- Pacientes que no contarán con resonancia magnética de encéfalo como estudio de gabinete de seguimiento posterior a la administración de radioterapia o aquellos que fueron finados antes de estudio de neuroimagen de control.

DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

Tabla 1. Tabla de variables

Tipo de Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Conjunto de características físicas, biológicas, anatómica y fisiológicas de los seres humanos.	Cualitativa Nominal	-Masculino -Femenino
Lugar de origen	Región de la que procede una persona	Cualitativa nominal politómica	Estado
Síntomas y signos	Hallazgos subjetivos y objetivos asociados a una enfermedad	Cualitativa nominal politómica	-Cefalea frontal acompañado de náuseas y vómitos. -Paresia corporal -Síndrome cerebeloso -Parálisis de III y VII NC -Crisis epilépticas
Radioterapia	Es la aplicación de radiaciones ionizantes para el tratamiento del cáncer.	Cualitativa nominal	Gray (Gy)
Hallazgos imagenológicos basales	Características anatómicas que se pueden describir en los estudios de neuroimagen	Cualitativa nominal politómica	Síndrome cerebeloso

	antes de la administración de radioterapia		
Hallazgos imagenológicos post- radioterapia	Características anatómicas que se pueden describir en los estudio de neuroimagen posterior a la administración de radioterapia	Cualitativa nominal politómica	Hallazgos imagenológicos
Resección	Cirugía para extracción de tumor a nivel de encéfalo , tallo encéfalo y cerebelo	Cualitativa nominal dicotómica	-Completa -Parcial
Biopsia	Procedimiento quirúrgico que consiste en la remoción de una parte representativa de una lesión en un tejido vivo, con el fin de realizar su examen microscópico para valorar su naturaleza y extensión.	Cualitativa nominal	Estirpe tumoral
Periodo libre de progresión	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento y el desarrollo del evento recaída.	Cuantitativa Discreta	Meses
Progresión de la enfermedad	Pacientes o proporción de pacientes con un aumento de $\geq 25\%$ en el tamaño de los tumores desde la anterior medición	Cuantitativa discreta	Centímetros
Sobrevida global	Tiempo transcurrido entre el inicio de la radioterapia y la presentación del evento muerte.	Cuantitativa discreta	Meses

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se requirió cálculo de muestra ya que se tomaron todas las resonancias magnéticas de encéfalo de pacientes con diagnóstico de tumores de la línea media previa y post-radioterapia, incluidas en el sistema Xero Viewer realizadas durante los últimos cinco años abarcando del año 2016 al 2021.

Las resonancias magnéticas cerebrales que se evaluaron fueron realizadas por un resonador magnético MAGNETOM, de una capacidad de 1.5 Teslas, marca Siemens ubicado en el departamento de medicina nuclear de esta unidad de tercer nivel.

TÉCNICA DE MUESTREO

No probabilístico por conveniencia

FUENTE DE INFORMACIÓN

Resonancias magnéticas de encéfalo realizadas a pacientes pediátricos de 3 años a 18 años de edad de ambos géneros con diagnóstico establecido de tumor de la línea media que contaban con antecedente de manejo con radioterapia.

Las resonancias magnéticas de encéfalo fueron interpretadas por un residente de segundo año de neurología pediátrica con apoyo de un médico adscrito de neurología pediátrica.

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación cumple con pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación para la Salud, este estudio fue considerado como:

- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Dado el tipo de investigación se clasifico como sin riesgo, ya que el investigador no tuvo participación en el procedimiento al que fueron sometidos los pacientes, y solo se limitó a la recolección de la información generada y capturada en el expediente clínico.

Se tomó el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes, y se respetaron cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Nuremberg, el informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Se respetaron en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo con lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y lo

recomendado por la Coordinación Nacional de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La información obtenida fue conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer los nombres de los pacientes y utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo con la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia, autonomía.

En el artículo 13 por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustó a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

En esta serie de casos no se abordó ningún paciente, sino únicamente se revisaron las imágenes de resonancia magnética cerebral incluidas en el sistema Xeroviewer y los expedientes clínicos físicos y electrónicos, por lo tanto, no se requirió consentimiento informado ya que no se identificó al paciente.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se recabó la información de cada paciente por medio del expediente clínico físico y sistema ECE en una base de datos creada mediante el programa estadístico SPSS o Excel, además de las resonancias magnéticas de encéfalo, realizadas en pacientes pediátricos de 3 a 18 años, tomando en cuenta un estudio basal (inicial) y posterior al tratamiento con radioterapia, durante los últimos 5 años (2016-2021).

Los hallazgos imagenológicos de las resonancias magnéticas de encéfalo fueron interpretados por un residente de neurología pediátrica de segundo año y (2) médicos adscritos de neurología pediátrica, asimismo se reportó el tipo de tratamiento quirúrgico, sintomatología y protocolo de quimioterapia usados.

No se requirió cálculo de la muestra ya que se tomaron todas las resonancias magnéticas de encéfalo previas y posterior a la radioterapia de pacientes con diagnóstico de tumor de alto grado de la línea media, incluidas en el sistema Xero Viewer durante un periodo de 5 años que cumplieron con los criterios de inclusión, y que hubieran sido realizadas por un resonador magnético de una capacidad de 1.5 Teslas ubicado en el departamento de medicina nuclear del HP Siglo XXI.

RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo, serie de casos, en pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores de alto grado de línea media que hayan recibido tratamiento con radioterapia con la finalidad de caracterizar a través de neuroimagen los hallazgos pre y post radioterapia del HP Siglo XXI.

Las limitaciones de nuestro estudio fue el tamaño de muestra secundario la elevada mortalidad y baja supervivencia global de los pacientes estudiados (33.3%, n=4), además de no utilizarse una modalidad de imagen unificada a nivel institucional para el seguimiento oncológico post radioterapia , por lo que algunos pacientes no contaban con resonancia magnética de encéfalo (16.6%,n=2) , por último cabe mencionar que no se realizó diagnóstico anatomopatológico-genético con marcadores de metilación o mutación , debido a que estos no se evalúan de forma rutinaria en la población pediátrica y no tienen impacto sobre la caracterización imagenológica.

Se incluyeron 6 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión cuya distribución por sexo fue mayor para el sexo femenino (67%, n=4) que para el masculino (33%, n=2) representado en el gráfico 1. El rango edad del universo de estudio fue de 11 años (rango 13-18 años).



Gráfico1. Distribución por sexo.

Uno de los objetivos de esta tesis fue describir las manifestaciones clínicas encontrándose en orden decreciente las siguientes: ataxia (13.3%, n=4), cefalea crónica (13.3%, n =4), náuseas (10%, n=3), vómito (10%,n=3), crisis epilépticas (6.6%, n=2), paresia fasciocorporal (6.6%, n=2) , vértigo (6.6%, n=2), parálisis de III NC (6.6%, n =2) , IV NC (6.6%,n=2) , en menor frecuencia parálisis VI NC (3.3%, n=1), hemianopsia visual (3.3%, n=1) , parálisis facial (3.3%, n=1), nistagmus horizontal (3.3,n=1) disminución de agudeza visual (3.3%,n=1) y síndrome de Horner (3.3%,n=1).



Gráfico 2. Manifestaciones clínicas.

El tipo de tumor por estirpe tumoral más frecuente fue el glioma de tallo difuso grado IV de la OMS (66.7%, n=4), seguido del astrocitoma anaplásico (16.7%, n=1) y astrocitoma anaplásico (16.7%, n=1), encontrándose como sitio de localización principal el tálamo (50%, n=3), seguido de puente, vía óptica y cerebelo cada uno respectivamente con frecuencias similares (16.6%,n=1). Representado en la tabla 3.

Tabla 3. Estirpe tumoral, localización y tratamiento de tumores de alto grado de línea media.

Número de paciente	Genero	Edad al diagnostico	Tipo de tumor	Localización	Tratamiento quirúrgico	Radioterapia
1	Femenino	18 años	Glioma difuso de línea media grado IV	Tálamo	Resección completa	RT 55 GY en fracciones 30/30
2	Masculino	12 años	Glioma difuso de línea media grado IV	Tálamo	Resección parcial 50%	RT 55 GY en fracciones 29/30
3	Femenino	6 años	Glioma difuso de línea media grado IV	Tálamo	Resección completa	RT 55 GY en fracciones 28/30
4	Femenino	11 años	Glioma difuso de línea media grado IV	Puente	Resección parcial 30%	RT 55 GY en fracciones de 20/30
5	Masculino	9 años	Astrocitoma pilomixioide	Quiasma óptico	Resección parcial 30%	RT 55 GY en fracciones 30/30

6	Femenino	13 años	Astrocitoma anaplasico	Vermis cerebeloso	Resección completa	RT 55 GY en fracciones 20/30
---	----------	---------	------------------------	-------------------	--------------------	------------------------------

Dentro del abordaje quirúrgico se realizó resección completa (50%, n=3) y resección parcial (50%, n=3), se brindó un esquema de quimioterapia con protocolo ICE+ temozolamida (66.6%,n=4) y protocolo Paker (33.3%, n=2), otorgándose radioterapia fraccionada en multidosis con 55 Gy a todos los pacientes. Representado en la tabla 4.

Tabla 4. Protocolos de quimioterapia y ciclos de radioterapia en tumores de alto grado de línea media

Paciente	Tumor	Localización	Síntomas	Quimioterapia	Radioterapia
1	Glioma difuso de línea media grado IV	Tálamo predominio derecho	1)Paresia fasciorporal izquierda 2)Ataxia 3)Cefalea frontal, pulsátil, progresiva 4)Nauseas y vómitos 5)Vertigo	Protocolo ICE +TMZ Noveno ciclo de quimioterapia	RT 55 GY en fracciones 30/30
2	Glioma difuso de línea media grado IV	Tálamo	1)Síndrome Horner 3)Nauseas y vómitos 3)Cefalea frontal, pulsátil , progresiva	Protocolo ICE +TMZ Séptimo ciclo de quimioterapia	RT 55 GY en fracciones 29/30
3	Glioma difuso de línea media grado IV	Tálamo	1)Crisis epilépticas de inicio generalizado tipo tónico clónico 2)Ataxia 3)Hemiparesia fasciorporal derecha 4)Parálisis de III, IV , VI NC 5)Cefalea holocraneana crónica	Protocolo ICE+TMZ 7ciclos de quimioterapia Protocolo VIT (vincristina +irinotecan+TMZ) Cuarto ciclo de quimioterapia	RT 55 GY en fracciones 28/30
4	Glioma difuso de línea media grado IV	Puente	1)Ataxia, disimetría y disdiadococinesias de predominio izquierdo. 3)Parálisis de III NC completo 4)Parálisis de VI NC	Protocolo ICE +TMZ Sexto ciclo de quimioterapia	RT 55 GY en fracciones de 20/30
5	Astrocitoma pilomixioide	Vía óptica y región supraselar	1)Disminución de agudeza visual bilateral 2) Hemianopsia bitemporal heteronima 3)Nistagmus horizontal	Esquema de Paker (Vincristina +carboplatino) Octavo ciclo de quimioterapia	RT 55 GY en fracciones 30/30
6	Astrocitoma anaplasico	Vermis cerebeloso	1)Cefalea occipital, crónica e incapacitante 2) Nauseas y vomitos 3)Síndrome cerebeloso 4)Crisis epileticas de inicio generalizado 5)Vertigo 6)Nistagmus	Esquema de Paker (Vincristina +carboplatino) Séptimo ciclo de quimioterapia	RT 55 GY en fracciones 20/30

Especificándose los hallazgos imagenológicos post radioterapia el más frecuente fue la reducción de las dimensiones de la masa tumoral en pacientes con resección parcial , con reducción >50% (66.6%, n=2) y <50% (33.3%, n=1), anomalías en sustancia blanca periventricular en ponderación T2/FLAIR mostradas como zonas de hiperintensidad periventricular de predominio supratentorial (50%, n=3), datos de atrofia cortical demostrada en ponderación T1 y T2/FLAIR por un incremento de las dimensiones de hipointensidad a nivel del espacio subaracnoideo (50%, n=3) y sistema ventricular supratentorial con la subsecuente presencia de dilatación ventricular demostrada en estudio de neuroimagen por el índice de Evans (IE >0.35), cambios quísticos observados en ponderación T1 por regiones ovaladas-redondeadas, mal delimitadas , hipointensas mientras en ponderación T2 se mostraban de carácter hiperintenso (33.3%,n=2), incorporando más modificaciones imagenológicas también se encontró una lesión circular , única , delimitada con necrosis central con realce heterogéneo anular al gadolinio conocida como “pompas de jabón” demostrada en ponderación FLAIR y T1+C (16.6%, n=1), microhemorragias debidas a daño endotelial evidenciadas en ponderación T2* ecogradiente como zonas hipointensas puntiformes y conglomeradas (33.3%,n=2), incremento de los espacios de Virchow Robin evidenciado por ponderación T2/FLAIR con un halo de hiperintensidad (33.3%, n=2), datos sugestivos de recurrencia tumoral en ponderación T1+C, ADC y DWI caracterizados por incremento de realce con gadolinio, restricción a la difusión en masa tumoral e índice de ADC disminuido (16.6%, n=1) , por último es importante mencionar que la presencia de cambios quísticos asociados a anormalidades en sustancia blanca

periventricular y dilatación ventricular conforman la presencia de encefalopatía inducida por radiación demostrada en ponderaciones T2/FLAIR (33.3%,n=2). Representado en la tabla 5 y gráfica 3.

Gráfica 3. Hallazgos imagenológicos post-radioterapia

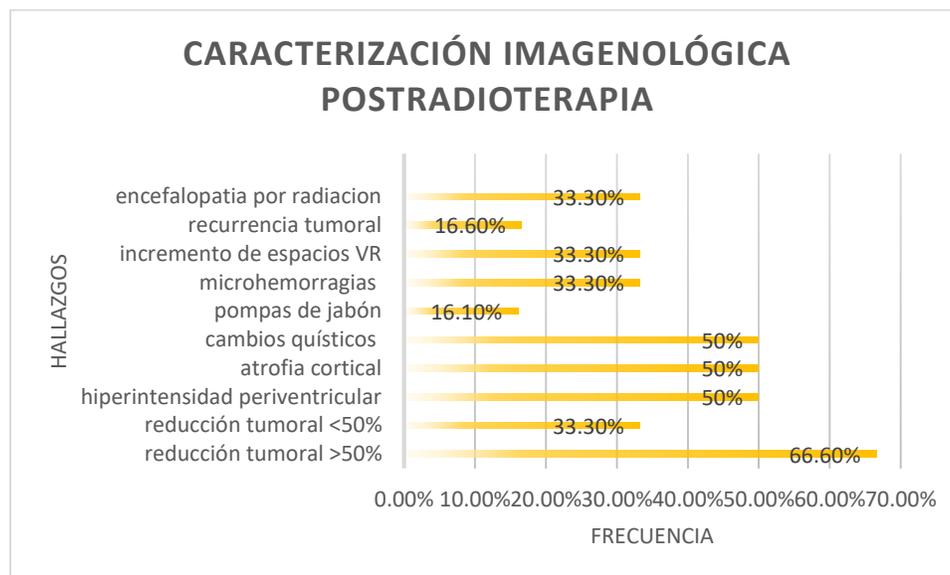


Tabla 5. Hallazgos imagenológicos pre y post radioterapia de tumores de alto grado de línea media

PACIENTE	RADIOTERAPIA	RMN PRE RT CORTE AXIAL	RMN POS RT CORTE AXIAL
1	RT 55 GY en fracciones 30/30	FECHA :10.06.20	FECHA :21.01.21
Reducción de masa tumoral >50%		TAMAÑO: 2.5 cm longitudinal 5.7 cm trasverso	TAMAÑO 2.1 cm longitudinal 1.8 cm trasverso
		PONDERACION T2 /FLAIR Lesión intraaxial en región talámica derecha con extensión a región temporal ipsilateral , forma ovoidea , componente solido-quístico, con presencia de bordes difusos heterogéneos isointensos y componente quístico central hiperintenso , efecto de masa en astas dorsales de ventrículos laterales produciendo secundariamente colapso en asta dorsal derecha y desviación de la línea media.	PONDERACION T2/FLAIR Zona hiperintensa a nivel periventricular de predominio en asta dorsal de ventrículo lateral derecho
		CAPTACIÓN DE GADOLINIO:SI Bordes intramurales difusos que realzan tras captación de gadolinio con componente quístico central con efecto de masa en astas dorsales de ventrículos laterales.	CAPTACIÓN DE GADOLINIO: SI Zona de bordes tumorales residuales hiperintensos con incremento de captación de contraste y discretas zonas de hiperintensidad a nivel periventricular en asta dorsal de ventrículo lateral derecho
2	RT 55 GY en fracciones 29/30	FECHA: 04.05.20	FECHA:19.03.21

Reducción de masa tumoral <50%	TAMAÑO 3.9 cm longitudinal 2.5 cm transverso	TAMAÑO: 2.1 cm longitudinal 2.2 cm transverso	
	PONDERACIÓN T1 Lesión intraaxial a nivel de puente y mesencéfalo con extensión a tálamo izquierdo, hipointensa heterogénea , componente sólido-quístico , redondeada de bordes regulares y bien definidos, con zonas de hiperintensidad en astas dorsales de ventrículo lateral izquierdo y occipital ipsilateral	PONDERACIÓN T1 Incremento en dimensiones de lesiones hipointensas en asta dorsal de ventrículo lateral izquierdo con extensión a región parietoccipital ipsilateral	
	PONDERACIÓN T2/ FLAIR Lesión intraaxial a nivel de puente y mesencéfalo con extensión a tálamo izquierdo, hiperintensa heterogénea , componente sólido-quístico , redondeada de bordes regulares y bien definidos, zonas de hiperintensidad en región dorsal de asta lateral izquierda y occipital ipsilateral.	PONDERACIÓN T2 /FLAIR 1)Lesión redondeada, circunscrita , hiperintensa heterogénea con discreto componente central hipointenso , tamaño 1.5 cmx1.9cm, ubicada en giro frontal medio e inferior . 2)Lesión hiperintensa en giro temporal medio del lado izquierdo con tamaño de 3.1x2cm secundaria a cambios quísticos. 3)Atrofia cortical con incremento de espacio subaracnoideo predominantemente a nivel de polos temporales superiores bilaterales 4)Lesión hiperintensa en ventrículo lateral izquierdo de predominio en asta dorsal con extensión a lóbulo occipital ipsilateral acompañada de dilatación ventricular 5)A la visualización en ponderación T2*ecogradiante con incremento de microhemorragias a nivel de tectum mesencefálico y puente predominantemente del lado izquierdo.	
3	RT 55 GY en fracciones 28/30	FECHA :22.03.21	FECHA: 04.02.22
Reduccion de masa tumoral <50%	TAMAÑO: 6.5 mm longitudinal 5.9 mm transverso	TAMAÑO: 6.4 cm longitudinal 5.3 cm transverso	
	PONDERACIÓN T2/FLAIR: Lesión intraaxial a nivel de pedúnculo cerebral , tectum mesencefalico y tálamo izquierdo, hiperintensa heterogénea , componente solido-quístico , ovoidea de bordes regulares y bien definidos, en su porción quística hiperintensa que produce efecto de masa con desviación de las estructuras de la línea media, obliterando parcialmente tercer ventrículo y asta dorsal de ventrículo lateral ipsilateral con porción isointensa de 3.4x3.2cm.	PONDERACION T2/FLAIR: Incremento de componente líquido que ocasiona aumento en la dimensión del espacio subaracnoideo obstruyendo tercer ventrículo y asta dorsal del ventrículo lateral ipsilateral	
	CAPTACIÓN DE GADOLINIO: SI Lesión intraaxial a nivel de pedúnculo cerebral, tectum mesencefalico y tálamo izquierdo, hipointensa heterogénea , componente solido-quístico , ovoidea de bordes regulares y bien definidos, con escaso reforzamiento heterogéneo intramural.	CAPTACIÓN DE GADOLINIO: SI Se muestra en componente solido realce de gadolinio heterogéneo, tiene un tamaño de tamaño 1.9cmx 2.1 cm.	
	RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN Y ALTERACIÓN DE ADC: SI Restricción a la difusión en zona talámica izquierda compuesta lesión solida de tamaño de 3.8X3.4cm.	RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN Y ALTERACIÓN DE ADC: SI El componente solido del tálamo y su extensión a mesencéfalo muestra incremento en la intensidad de señal, lo	

			que indica aumento a la difusión del agua en el espacio intersticial.
4	RT 55 GY en fracciones de 20/30	FECHA: 21.01.19	FECHA: 03.10.19
Reducción <50%		TAMAÑO 3.5cm transverso 2.9 cm longitudinal	TAMAÑO 3.1 cm transverso 2..5 cm longitudinal
		PONDERACIÓN T2/FLAIR Lesión intraaxial a nivel pontino , bulbar y en hemisferio cerebeloso izquierdo , heterogenea , componente solido- quístico , bordes difusos y mal delimitados , con diferenciación de tres zonas de hipointensidad central rodeadas de áreas hiperintensas sugerentes de componente quístico , con obstrucción a nivel de cuarto ventrículo acompañado de zona de hipointensidad periventricular sugestiva de datos de edema vasogenico	1)Aumento de espacios de Virchow Robin 2) T2* ecogradiante zonas de microhemorragia puntiforme difusas en conglomerado a nivel de tectum mesencefálico izquierdo secundarias a daño vascular.
5	RT 55 GY en fracciones 30/30	FECHA: 25.11.20	FECHA :27.01.22
Reducción >50%		TAMAÑO: 5.5cm transverso 3.6 cm longitudinal	TAMAÑO: 3.5 cm transverso 3.3 cm longitudinal
		PONDERACIÓN T1. Lesión intraaxial supraselar y paraselar con compromiso de región quiasmática , isointensa heterogenea, componente solido- quístico , bordes difusos y mal delimitados con extensión a pedúnculos cerebrales y brazo posterior de capsula interna.	PONDERACION T1 1)Incremento de zonas de hipodensidad en región de brazo posterior de capsula interna izquierda . 2)Atrofia cortical con incremento de espacio subaracnoideo a nivel de cisura de Silvio
		PONDERACIÓN T2/FLAIR Lesion intraaxial supraselar y paraselar con compromiso de región quiasmática , heterogénea, componente solido- quístico , bordes mal delimitados , presentes zonas de hiperintensidad lobuladas a nivel del uncus del temporal derecho , pedúnculos cerebrales bilaterales , putamen y brazo posterior de capsula interna de predominio izquierdo.	PONDERACIÓN T2 1)Atrofia cortical con incremento de espacio subaracnoideo en surcos y cisuras . 2)Incremento en amplitud de zona de hiperintensidad a nivel del pie de pedúnculo cerebral , uncus del giro hipocampal y brazo posterior de capsula interna por pérdida de sustancia blanca 3) Incremento de espacios perivascuales de Virchow Robin 4) T2* ecogradiante zonas de microhemorragias puntiformes en región cercana al uncus temporal derecho y pie peduncular ipsilateral
		CAPTACIÓN DE GADOLINIO: SI Lesion intraaxial supraselar y paraselar , con compromiso de región quiasmática , heterogénea, componente sólido- quístico , bordes difusos y mal delimitados , con captación de gadolinio.	CAPTACIÓN DE GADOLINIO:SI Lesión intraxial, forma lobulada, heterogénea, con aumento en la captación de contraste en comparación a estudio previo.
		RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN Y ALTERACIÓN DE ACD : SI Restricción a la difusión a nivel supraselar.	RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN Y ALTERACIÓN EN ADC:SI Persiste con discreta restricción a la difusión y ADC disminuido.
6	RT 55 GY en fracciones 20/30	FECHA :14.08.19	FECHA:20.10.21
Reducción completa		TAMAÑO: 5.2 cm transverso	TAMAÑO: Resección completa sin tumor residual

	8 cm longitudinal	
	<p>PONDERACION T1 Lesión intraaxial predominantemente en vermis cerebeloso con extensión a puente, hipointensa heterogénea, componente sólido-quistico, ovoidea de bordes regulares y bien definidos, con efecto de masa a nivel pontino, obliterando cuarto ventrículo.</p>	<p>PONDERACIÓN T1: 1) Zonas de hipointensidad irregular y discretas a nivel periventricular supratentorial, respetando fibras U subcorticales acompañadas de marcada ventriculomegalia y zonas de hipointensidad a nivel de cerebelo 2) Zona de hipodensidad en giro inferior frontal sugerente de cambio quístico.</p>
	<p>PONDERACION T2/FLAIR Lesión tumoral a nivel intraaxial predominantemente en vermis cerebeloso con extensión a puente, hiperintensa heterogénea, componente sólido-quistico, ovoidea de bordes regulares y bien definidos produce efecto de masa a nivel pontino, obliterando en su totalidad cuarto ventrículo</p>	<p>PONDERACION T2/FLAIR 1) Se observa hiperintensidad de 3 cmx6cm en la zona de resección a nivel de vermis cerebeloso, zonas de hiperintensidad irregular y discretas a nivel periventricular supratentorial, respetando fibras U subcorticales acompañadas de ventriculomegalia y zonas de hiperintensidad en cerebelo. 2) Zona de hiperdensidad en giro inferior frontal sugerente de cambio quístico</p>
	<p>CAPTACION DE GADOLINIO;SI Lesión tumoral a nivel intraaxial en cerebelo predominantemente en vermis con realce en anillo completo en zonas intramurales de tumor.</p>	<p>CAPTACIÓN DE GADOLINIO: NO</p>
	<p>RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN Y ALTERACION DEL ADC Lesión tumoral a nivel intraaxial con restricción difusa y heterogénea a nivel de cerebelo.</p>	<p>RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN Y ALTERACIÓN DE ADC. NO</p>

DISCUSIÓN

Los tumores malignos primarios del SNC son los tumores sólidos pediátricos más frecuentes representando la principal causa de muerte por cáncer infantil, englobando en esta categoría los tumores de línea media de alto grado quienes representan la mayor causa de morbilidad y menor supervivencia libre de progresión, actualmente el tratamiento con mayor eficacia es la cirugía, coadyuvante con radioterapia y/o quimioterapia.

La administración de radioterapia ha originado mejores resultados pero también en una incidencia significativa de lesiones por radiación por lo tanto, resulta de suma importancia la distinción e identificación entre recurrencia tumoral y lesión inducida por radioterapia por este motivo en el presente estudio se describen los principales hallazgos imagenológicos post-radioterapia que pueden evidenciarse mediante estudio de resonancia magnética de encéfalo.

En esta investigación, el rango de edad abarco de los 13 a 18 años, con mayor frecuencia en el sexo femenino y mortalidad incrementada en el sexo masculino, Magimairajan et al.,⁵ quien describe que el 53% de los tumores de alto grado se encuentran en niños de 0 a 14 años y el 37% en adolescentes de 15 a 19 años , es posible que no se pueda establecer una predominancia real en nuestro estudio por el número de pacientes incluidos, sin embargo, en cuanto a la distribución de género resulto acorde con la información de la CDC y programa nacional de registro del cáncer de Estados Unidos predominando en el género femenino⁷ y siendo importante remarcar que a pesar de los numerosos enfoques del tratamiento, existe una elevada mortalidad con resultados que oscilan entre 30-

35% , reportándose un pronóstico desfavorable principalmente en pacientes del género masculino.²⁶

Dentro de las manifestaciones clínicas, como en la mayoría de reportes, la cefalea fue el principal síntoma, seguido de déficit focal motor, en un estudio observacional y descriptivo realizado por Dellaretti et al.,²⁷ los hallazgos fueron similares, las crisis epilépticas son un síntoma poco frecuente en pacientes con glioma de tallo su presentación es durante la evolución y no al momento del diagnóstico, comúnmente ocurren cuando el tumor invade el lóbulo temporal y en tumores de bajo grado, como el ganglioglioma y los tumores neuroepiteliales disembrionarios,²⁸ pero en nuestros pacientes se encontró como síntoma frecuente.

De igual forma las manifestaciones clínicas presentadas en esta serie de casos se presentaron con una evolución temprana, es decir, menor a 30 semanas, lo que confiere un importante valor pronóstico para la supervivencia libre de progresión, este fenómeno se relaciona fisiopatológicamente con lo explicado Fangusaro²⁹, debido a un aumento de la actividad mitótica y tasa de crecimiento más rápida, lo que conduce una mayor invasión del tejido cerebral normal adyacente.

La estirpe tumoral más frecuente de este proyecto, fue el glioma difuso de tallo encefálico (grado IV de la OMS), resultado que contrasta con Hauser et al.,¹⁴ en donde se reporta que los gliomas difusos de tallo de bajo grado representan el 30% de la población , similar a lo reportado por Ricket et al.,²⁶ quien al clasificar los tumores gliales según los grados histológicos encontró un 66.5% de gliomas de bajo grado y 33.3% de glioma de alto grado (III y IV), representando a nivel mundial el glioma difuso de bajo grado la estirpe más frecuente, en el caso de nuestro

estudio nos encontramos ante un sesgo de selección ya que se incluyeron todos los pacientes con tumor de alto grado, no obstante, resulta de gran importancia la clasificación para determinar la opción terapéutica más apropiada para el individuo y para conocer las implicaciones pronósticas respecto a la supervivencia global, reportándose así una media de 50 a 57 meses para gliomas difusos de bajo grado y 10 a 13 meses para el glioma difuso de alto grado.³⁰

El tratamiento de primera línea que se emplea para los tumores de alto grado de línea media es la cirugía, seguido de radioterapia (RT) y quimioterapia. En nuestro estudio, de igual manera, la cirugía, constituyó el eje principal del tratamiento, cumpliendo con la función de reducir la lesión tumoral, proporcionar la muestra para lograr un diagnóstico histológico y así instaurar una quimioterapia y radioterapia coadyuvante, conformando dos grupos en este análisis en donde alrededor de la mitad de los pacientes recibieron resección parcial y la porción restante resección macroscópica completa, encontrándose en la literatura información contradictoria con respecto a ambos enfoques, el primero de ellos plantea que debido a su patrón de crecimiento infiltrativo alto riesgo de mortalidad y morbilidad posoperatoria por la proximidad o la infiltración a estructuras críticas, las neoplasias difusas tradicionalmente no se consideran susceptibles de exéresis total, prefiriendo la resección parcial, mientras que otros investigadores han demostrado en los últimos años mediante estudios de metaanálisis y revisiones sistemáticas que la resección completa se ha asociado con una mayor supervivencia y calidad de vida.³¹

Por otra parte, la literatura médica ha sugerido que la quimioterapia neoadyuvante a la radiación puede mejorar la supervivencia en los gliomas difusos intrínsecos del

tronco encefálico,³² teniendo como principales opciones terapéuticas agentes como temozolomida , carboplatino, vincristina y etopósido esto se ajusta al tratamiento otorgado a los paciente de esta serie de casos, en donde se administraron dos tipos de esquema: protocolo ICE (ifosfamida +cisplatino +etopósido) y protocolo Paker (vincristina+ carboplatino) ambos con el uso de temozolamida.

Prosiguiendo con el tratamiento todos los pacientes fueron tratados con radioterapia postquirúrgica con una dosis total de 55 Gy fraccionada en 30 sesiones similar a lo que menciona Edward et al.,³³ se debe irradiar todo el volumen tumoral con un margen de 3 cm, incluyendo el edema con dosis totales hasta 60 Gy con esquema estándar (6 semanas de tratamiento) de multidosis fraccionadas en 28 a 31 sesiones , es decir , dosis Total: 50 – 55 Gy dosis sesión 1.8 en 28 o 31 Fx. Esto debido a que Walker et al.,³⁴ descubrió después de múltiples investigaciones que las dosis totales <60 Gy administrada en fracciones de 200 cGy durante un período de 6 semanas se considera segura , sin embargo, inevitablemente se producirán casos radionecrosis.

En estudios recientes se ha revelado que hasta un 40 % de los niños con gliomas de tronco encefálico de alto grado experimentan mejoría neurológica dentro de los primeros 9 meses, desafortunadamente sin efectos sobre la mortalidad,no obstante también se ha evidenciado la capacidad para provocar diversos efectos secundarios sobre el tejido nervioso a corto y largo plazo.³²

En cuanto al protocolo de imagen utilizada para la evaluación tumores cerebrales de alto grado, se prefirió la resonancia magnética de encéfalo ya que de acuerdo con Rubén et al.,³⁵ esta brinda una mejor caracterización del tejido intracraneal y

mayor resolución para evidenciar lesiones por radionecrosis, con una frecuencia del 5 al 25%, potenciadas en T2/FLAIR y/o captación de contraste alrededor de los 6 meses hasta años después del tratamiento, hallazgos evidenciados en la presente tesis; otras observaciones que se realizaron fueron la reducción del tamaño de la masa tumoral >50% en la mayoría de los casos de los casos, lo que se define como respuesta al tratamiento, cuando es mantenida durante mínimo 4 semanas³⁶ y coincide con el estudio de casos y controles de Valdés-Martínez et al., en donde posterior a la radioterapia se observó reducción mayor a 50% en el 87.5% de los pacientes.³⁷ Las anomalías en sustancia blanca periventricular en ponderación T2/FLAIR que condicionan atrofia cortical y dilatación ventricular de predominio supratentorial en ponderación T1 y T2/FLAIR, ambos se reconocen como efectos tardíos de la radiación debido a destrucción de la sustancia blanca y ocurriendo en el 50 % de los pacientes, además de que este mecanismo es secundario al edema cerebral. Lesiones con captación anular de contraste en ponderación FLAIR y T1+C, conocidas como “pompas de jabón”, Kumar et al.,³⁴ acuñó dos términos para describir las características de imagen comúnmente vistas en casos de radionecrosis: los signos de 'burbuja de jabón' y 'queso suizo'. El signo de la pompa de jabón se refiere a un área de realce de contraste que contiene un centro necrótico heterogéneo y el patrón de queso suizo se refiere a áreas dispersas de necrosis. Microhemorragias en ponderación T2*ecogradiante, estas son otras de las manifestaciones vasculares exclusivas de la radioterapia, ya reportado en la literatura, en un estudio de casos de 90 niños que recibieron irradiación craneal, presentando microhemorragias inducidas por la radiación en el 20 %, ³⁸ informando que el período de latencia oscila a los cinco meses, y la mayoría de las lesiones es

más probable que ocurran en el cerebro inmaduro en comparación con el cerebro maduro.

La leucoencefalopatía por radiación que se evidencio como cambios quísticos acompañados con dilatación ventricular y anormalidades en sustancia blanca periventricular encontrados en las ponderaciones T2/FLAIR asociado clínicamente a deterioro cognitivo y manifestado por aumento del espacio subaracnoideo y ventriculomegalia, con hiperintensidades periventriculares en T2, Bompaire et al.,³⁹ reportaron estas imagenes como efecto tardío e irreversible de la radioterapia presentando hiperintensidades FLAIR extensas con predominio periventricular, el 87% tenía atrofia cerebral y el 21% tenía quistes intraparenquimatosos , estos cambios quísticos se han asociado según al aumento de la permeabilidad de las paredes de los vasos lesionados.⁴⁰

Finalmente el incremento de espacios de Virchow Robin propuesto por Gopinath et al.,⁴¹ como complicación probable posterior a los 5 años de RT, todo lo anteriormente expuesto refuerza el diagnóstico de un hallazgo benigno como es el de un EVR dilatado de nueva aparición en el campo de RT.

CONCLUSIONES

Las características en imagen de resonancia magnética posterior a radioterapia en pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de tumores de línea media de alto grado en sistema nervioso central fueron:

- Reducción del tamaño de la masa tumoral >50% en 66.6% de los casos.
- Anomalías en sustancia blanca periventricular en ponderación T2/FLAIR que condicionan atrofia cortical y dilatación ventricular de predominio supratentorial en ponderación T1 y T2/FLAIR.
- Lesiones con captación anular de contraste en ponderación FLAIR y T1+C, conocidas como "pompas de jabón", comúnmente vistas en casos de radionecrosis: los signos de 'burbuja de jabón' y 'queso suizo'.
- Microhemorragias en ponderación T2*ecogradiante, estas son otras de las manifestaciones vasculares exclusivas de la radioterapia, la mayoría de las lesiones es más probable que ocurran en el cerebro inmaduro en comparación con el cerebro maduro.
- Leuco encefalopatía por radiación, conformada a nivel imagenológico por la presencia de cambios quísticos acompañados con dilatación ventricular y anomalías en sustancia blanca periventricular encontrados en las ponderaciones T2/FLAIR con aumento del espacio subaracnoideo y ventriculomegalia, con hiperintensidades periventriculares en T2.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Tumores primarios del cerebro y del sistema nervioso central en la infancia y la niñez diagnosticados en los Estados Unidos en 2007-2011. *Neuro Oncol* 2015; 16 Supl 10: x1.
- 2.-Minturn, J.E., Fisher, M.J. Gliomas in Children. *Curr Treat Options Neurol* 15, 316–327 (2013).
- 3.-Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas; A clinical review. *JAMA*. 310(17):1842-1850. 2013.
- 4-. Theeler BJ, Groves MD. High-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2011 Aug;13(4):386-99.
- 5-. Magimairajan Issai Vanan, David D. Eisenstat, Management of high-grade gliomas in the pediatric patient: Past, present, and future, *Neuro-Oncology Practice*, Volume 1, Issue 4, December 2014, Pages 145-157.
- 6-. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol*. 2012 Aug 24;2:105.
- 7-.Patil N, Kelly ME, Yeboa DN, Buerki RA, Cioffi G, Balaji S, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of brainstem high-grade gliomas in children and adolescents in the United States, 2000-2017. *Neuro Oncol*. 2021 Jun 1;23(6):990-998.
- 8-.Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management Dominik Sturm, Stefan M. Pfister, and David T.W. Jones *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:21, 2370-2377.

- 9-. Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol*. 2009;24(11):1397-1408.
- 10-.Donaldson SS, Laningham F, Fisher PG. Advances toward an understanding of brainstem gliomas. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1266–72.
- 11-. Grimm, S.A., Chamberlain, M.C. Brainstem Glioma: A Review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13, 346 (2013).
- 12-. Pellet JE, De Jesus O. Glioma pontino intrínseco difuso. [Actualizado el 30 de agosto de 2021]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene.
- 13-. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol*. 2006;7(3):241–8.
- 14-.Nordal RA, Wong CS. Molecular targets in radiation-induced blood-brain barrier disruption. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62-279.
- 15-. Lily L. Wang, et al. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2014; 34:702–721
- 16-. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:499–508.
- 17-. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FF, O'Malley JP, Borghei P, Patel BN, Curé JK. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics*. 2012 Sep-Oct;32(5):1343-59.

- 18-. Carr, C.M., Benson, J.C., DeLone, D.R. et al. Intracranial long-term complications of radiation therapy: an image-based review. *Neuroradiology* 63, 471–482 (2021).
- 19-.Constine LS, Konski A, Ekholm S, et al. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15: 319–330.
- 20-. Nicolae Sarbu, Robert Shih, Robert Jones, Iren Horkayne-Szakaly, Laura Oleaga, James G. Smirniotopoulos. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2016;36.
- 21-.Fillee CM, McConnell BV, Anderson CA. The Expanding Prominence of Toxic Leukoencephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 16 de mayo de 2017;29(4):308-18.
- 22-.Piana Domenica, Guzmán Eduardo. Leucoencefalopatía Post-Radioterapia: Reporte De Caso Y Revisión De Literatura. *Rev Ecuat Neurol [Internet].* 2018 Dic [citado 2022 Ago 24] ; 27(3): 77-81.
- 23-.Roongpiboonsopit D, Kuijf HJ, Charidimou A, Xiong L, Vashkevich A, Martinez-Ramirez S, Shih HA, Gill CM, Viswanathan A, Dietrich J. Evolution of cerebral microbleeds after cranial irradiation in medulloblastoma patients. *Neurology.* 2017 Feb 21;88(8):789-796.
- 24-. Gopinath M, Nagesh C, Kesavadas C. Post radiation evolution of giant virchow-robin spaces in a case of pituitary macroadenoma. *Indian J Radiol Imaging.* 2018 Jul-Sep;28(3):373-374.

- 25-.Huang R, Weng P. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria and Clinical Endpoints. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016 Nov;24(4):705-718.
- 26-. Rickett CH, Paulus W: Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the newWHO classification. *Childs Nerv Syst* 2001; 17:503-511.
- 27-. Dellaretti M, Reyns N, Touzet G, Dubois F, Gusmão S, Pereira JL, Blond S. Diffuse brainstem glioma: prognostic factors. *J Neurosurg*. 2012 Nov;117(5):810-4.
- 28-.Frappaz D, Schell M, Thiesse P et al. Preradiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas: Final results of BSG 98 prospective trial. *Neuro Oncol*. Aug/2008. 10(4):599-60.
- 29-. Fangusaro J., Warren K. E. (2012). Abstracts from the 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, June 24–27, 2012, Toronto, Ontario, Canada: an internet-based survey evaluating the standard of care in treating children with newly diagnosed high grade glioma. *Neuro Oncol*.
- 30-.Hatoum R, Chen J, Lavergne P, et al. Extent of Tumor Resection and Survival in Pediatric Patients With High-Grade Gliomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2226551.
- 31-.Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Accessed

January 11, 2021.

32-. Frappaz D, Schell M, Thiesse P et al. Preradiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas: Final results of BSG 98 prospective trial. *Neuro Oncol.* Aug/2008. 10(4):599-60.

33-. Edward C. Halperin; Louis S Constine; Nancy J. Tarbell; Larry E. Kun.- *Pediatric Radiation Oncology 5a Edition.* Wolters Kluwer/Lippincott & Wilkins

34-.Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, Kleinberg L. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol.* 2014 May;10(7):1277-97.

35-. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis:incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:499–508.

36-.Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol*;9:906-920

37-.Valdés-Martínez F, Onofre-Castillo J, Valero-Castillo R, et al. Evaluación, con resonancia magnética, de los tumores cerebrales tratadas con radioterapia estereotáctica. *Anales de Radiología México.* 2015;14(2):137-145.

38-.Koike S, Aida N, Hata M, Fujita K, Ozawa Y, Inoue T. Asymptomatic radiation-induced telangiectasia in children after cranial irradiation: frequency, latency, and dose relation. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):93-9.

39-.Bompaire F, Lahutte M, Buffat S, et al. New insights in radiation-induced leukoencephalopathy: a prospective cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2018 Dec;26(12):4217-4226.

40-. Ishikawa E, Yamamoto M, Saito A, Kujiraoka Y, Iijima T, Akutsu H, et al., Delayed cyst formation after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Neurosurgery* 2009;65:689–94.

41-.M. Gopinath, C. Nagesh, C. Kesavadas. Post radiation evolution of giant virchow-robin spaces in a case of pituitary macroadenoma. *Indian J Radiol Imaging*, 28 (2017), pp. 167-176.