

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LOS PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE GLIOMA DE ALTO Y BAJO GRADO ATENDIDOS EN EL  
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR.  
CARLOS SÁENZ HERRERA”, QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON  
RADIOTERAPIA EXTERNA DURANTE EL PERIODO DEL 2009 AL 2016**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios  
de Posgrado de Radioterapia para optar al grado y título de Médico Especialista  
en Radioterapia

DR. JAVIER ESTEBAN CALDERÓN HERNÁNDEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2018

**Dedicatoria:**

*A mi familia quienes siempre me han apoyado e impulsado para luchar por alcanzar mis sueños y metas a lo largo de toda mi vida y carrera profesional.*

## **Agradecimientos:**

*Gracias a Dios por la oportunidad de ingresar a la especialidad y por concluir mis estudios de posgrado, al Dr. Carlos Rodríguez, Dr. Alejandro Blanco, Dr. Pablo Ordoñez y Dra. Jessica Esquivel quienes además de ser excelentes profesores y profesionales siempre me motivaron a mejorar, a todos mis profesores del posgrado y compañeros de residencia por las enseñanzas y consejos durante estos 4 años.*

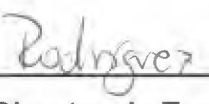
*A mí madre y hermana quienes siempre han estado a mi lado, dándome su amor y apoyo en cada paso de mi vida. A mi esposa e hijos quienes son mi inspiración, están a mi lado y me impulsan a ser cada día mejor.*

*Por último y no menos importantes, a esas dos grandes instituciones solidarias que son la Universidad de Costa Rica y la Caja Costarricense del Seguro Social que me facilitaron la infraestructura y recursos para crecer y aprender.*

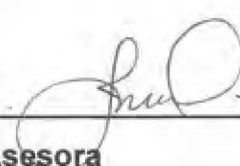
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Radioterapia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Radioterapia.”

---

Decano o Representante del Decano  
Sistema de Estudios de Posgrado

Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez  204680773

Director de Tesis


Dra. Jessica Esquivel G.  7071 1-1044-0222

Asesora

Dr. Pablo Ordóñez S.  5509 1077410385

Director

Programa de Posgrado en Radioterapia

Dr. Javier Calderón Hernández  110850162

Candidato

## Índice

<b><i>Dedicatoria:</i></b>	<b><i>i</i></b>
<b><i>Agradecimientos:</i></b>	<b><i>ii</i></b>
<b>Índice de Cuadros</b>	<b>4</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>4</b>
<b><i>Introducción</i></b>	<b>5</b>
<b><i>Capítulo I: Aspectos estructurales del estudio</i></b>	<b>6</b>
<b>1.1 Antecedentes</b>	<b>6</b>
1.1.1 Antecedentes internacionales	6
1.1.2 Antecedentes regionales	7
<b>1.2 Justificación</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Delimitación y formulación del problema</b>	<b>9</b>
<b>1.4 Objetivos</b>	<b>9</b>
1.4.1 Objetivo General	9
1.4.2 Objetivos Específicos	9
<b>Capítulo II: Marco Teórico</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Generalidades</b>	<b>10</b>
2.1.1 Epidemiología	10
2.1.2 Etiología	12
<b>2.2 Clasificación</b>	<b>13</b>
2.2.1 Gliomas de Bajo Grado	16
2.2.2 Gliomas de Alto Grado	17
<b>2.3 Manifestaciones Clínicas</b>	<b>18</b>
<b>2.4 Diagnóstico</b>	<b>19</b>
<b>2.5 Tratamiento</b>	<b>20</b>

	3
2.5.1 Cirugía	20
2.5.2 Quimioterapia	20
2.5.3 Radioterapia	23
<b>Capitulo III: Marco Metodológico</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Tipo de estudio</b>	<b>27</b>
<b>3.2 Área de estudio</b>	<b>27</b>
<b>3.3 Población de estudio</b>	<b>27</b>
<b>3.4 Criterios de inclusión y exclusión</b>	<b>27</b>
3.4.1 Criterios de inclusión de los participantes:	27
3.4.2 Criterios de exclusión:	28
<b>3.5 Fuentes de información primaria y secundaria</b>	<b>28</b>
<b>3.6 Identificación y relación de variables</b>	<b>28</b>
<b>3.7 Proceso de operacionalización de variables</b>	<b>29</b>
<b>3.8 Problema de investigación</b>	<b>31</b>
<b>3.9 Objetivos</b>	<b>32</b>
3.9.1 Objetivo general	32
3.9.2 Objetivos específicos	30
<b>3.10 Selección, técnica e instrumento</b>	<b>32</b>
<b>3. 11 Procedimientos para análisis de la información</b>	<b>33</b>
<b>3.12 Resultados esperados / Limitaciones</b>	<b>33</b>
3.12.1 Resultados esperados	33
3.12.2 Limitaciones	34
<b>Capítulo IV: Análisis y discusión de resultados</b>	<b>35</b>
<b>4.1 Resultados de la investigación</b>	<b>35</b>
<b>Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones</b>	<b>49</b>
<b>5.1 Conclusiones</b>	<b>49</b>

<b>5.2 Recomendaciones</b>	<b>50</b>
<b><i>Bibliografía</i></b>	<b>52</b>
<b>Anexos</b>	<b>55</b>

## **Índice de Cuadros**

<b>Cuadro 1. Distribución etaria de los casos analizados</b>	<b>36</b>
<b>Cuadro 2. Clasificación histológica de los casos analizados</b>	<b>38</b>
<b>Cuadro 3. Esquemas de los pacientes que recibieron quimioterapia</b>	<b>41</b>
<b>Cuadro 4. Dosis de radioterapia suministrada a los casos analizados</b>	<b>42</b>
<b>Cuadro 5. Campos de radioterapia empleados en los casos analizados</b>	<b>43</b>
<b>Cuadro 6. Efectos adversos de los pacientes tratados con radioterapia</b>	<b>44</b>

## **Índice de Figuras**

<b>Fig. 1. Distribución según histología de los expedientes revisados</b>	<b>35</b>
<b>Fig. 2. Distribución relativa por provincia de residencia</b>	<b>37</b>
<b>Fig. 3. Distribución según grado histológico de los casos analizados</b>	<b>39</b>
<b>Fig. 4. Modalidades de tratamiento recibidos por los casos analizados</b>	<b>40</b>
<b>Fig. 5. Condición de los pacientes según grupo histológico</b>	<b>45</b>
<b>Fig. 6. Frecuencias de supervivencia global de los pacientes analizados</b>	<b>47</b>

## Introducción

El cáncer infantil, es un conjunto de enfermedades que comprende a todos los tumores que ocurren antes de los 15 años (1). Estas enfermedades se pueden encontrar en cualquier sitio del cuerpo y, a diferencia de los adultos, la mayoría de las neoplasias se localizan a nivel hematológico como las leucemias o, a nivel del sistema nervioso central (2).

Los tumores del sistema nervioso central (SNC), son un grupo de tumores benignos y malignos que pueden afectar a uno, varios o a todos los órganos que lo conforman como: cerebro, cerebelo y médula espinal. Este conglomerado de tumores es un reto para su manejo en niños como adultos, debido a la gran variedad de estirpes celulares que los conforman y, cuyo comportamiento variará de un grupo a otro, siendo de importancia para esta investigación los gliomas.

Los gliomas son un grupo de neoplasias que afectan al sistema nervioso central y en niños representan la mayoría de los casos (3,4). Al afectar distintos sitios del SNC, su presentación clínica será muy diversa y, su tratamiento y pronóstico dependerán de múltiples factores, por lo que son un grupo de patologías de alta complejidad del abordaje terapéutico desde su diagnóstico.

En los últimos años, con los avances tecnológicos y la mayor accesibilidad a distintas tecnologías, se han mejorado las técnicas quirúrgicas, terapéuticas y diagnósticas, por lo que la mortalidad por gliomas ha disminuido y ha mejorado significativamente la supervivencia global. Aun así, la calidad de vida de estos pacientes se ve deteriorada por las secuelas y efectos secundarios de los tratamientos (5). Es por esta razón, que se busca de manera continua mejorar la calidad de vida de estos pacientes.



## **Capítulo I: Aspectos estructurales del estudio**

### **1.1 Antecedentes**

#### **1.1.1 Antecedentes internacionales**

El cáncer infantil representa un 0.5% a 4.6% del total de casos de cáncer a nivel mundial. Su incidencia varía entre 50 y 200 casos por millón de niños por año en el mundo (1). Las afecciones neoplásicas del SNC en los Estados Unidos y en Europa son el tumor sólido más común y, la segunda causa de muerte por cáncer en personas de 0 a 20 años (4,6,7).

Existen más de 100 subtipos de histologías que perjudican al SNC, la histología más predominante son los gliomas, los cuales han sido clasificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en grados que van de I a IV, que a su vez son agrupados en bajo grado (I y II) y alto grado (III y IV), lo cual es de gran importancia para la escogencia del tratamiento y conocer el pronóstico en cada caso. De estos los más frecuentes en la población pediátrica son los gliomas de bajo grado, a diferencia de los adultos, donde la mayor parte de los casos son gliomas de alto grado.

En el último cuarto de siglo, se ha observado una disminución en la mortalidad por tumores en niños, esto debido al desarrollo de nuevas tecnologías que han mejorado el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estas enfermedades con disminución de la aparición de efectos adversos (5).

Estos avances se deben principalmente a estudios en adultos que han sido trasladados a la población pediátrica, dada la baja incidencia y prevalencia de los tumores en niños, y además asociado al dilema ético que conlleva realizar investigaciones en esta población.

### **1.1.2 Antecedentes regionales**

En nuestro país, se diagnostican alrededor de 140 casos al año de cáncer en menores de 15 años, y esto corresponde al 1.5% del total de tumores malignos reportados. Factores como la dificultad para identificar los signos y síntomas de alarma de desarrollo de estas neoplasias asociado a una baja sospecha en el primer nivel de atención, causa efectos perjudiciales a futuro a los pacientes, por presentarse en estadios más avanzados donde la clínica es más evidente y las opciones terapéuticas son más limitadas. El 43% de los casos diagnosticados corresponden a leucemias y un 17% a tumores localizados en el sistema nervioso central (8). Esa proporción es similar a la descrita en otras regiones del planeta.

A nivel regional, no se cuenta con estudios en población pediátrica en gliomas de alto y bajo grado, con lo que se cuenta es con programas de cooperación internacionales que permiten el intercambio de experiencia en el tratamiento de patologías complejas (8,9).

A nivel nacional, existe una investigación en el Servicio de Oncología de Gliomas de Tronco Encefálico, pero sus resultados no han sido publicados a la fecha.

## **1.2 Justificación:**

Los tumores del SNC en los niños representan la segunda malignidad más común en pediatría y como grupo son el tumor sólido más frecuente, además son la segunda causa de muerte en pacientes de 0 a 19 años. Estos tumores, incluyen un grupo de más de 100 subtipos histológicos, de los cuales la gran mayoría son gliomas de alto y bajo grado.

El manejo de los niños con tumores cerebrales requiere un enfoque multidisciplinario, lo cual conlleva a que estén mejor atendidos en los hospitales pediátricos que cuente con los equipos adecuados y con los recursos humanos calificados.

Dentro de las subespecialidades pediátricas requeridas para el manejo integral de estos pacientes se encuentran: neurocirugía, oncología, patología, radiología, radioterapia, endocrinología, fisioterapia, terapia física y rehabilitación, trabajo social, psicología, farmacia y nutrición, entre otros.

Mediante este estudio, se brindará un panorama general acerca de las características epidemiológicas y clínicas, así como las modalidades de tratamiento asociadas y los efectos secundarios agudos de la radioterapia a la hora de la aplicación, de aquellos pacientes con diagnóstico de glioma de alto y bajo grado atendidos en el Hospital Nacional de Niños, lo cual permitirá conocer la situación de la atención de esta población y comparar los resultados con los estudios internacionales y, así valorar si se requiere una optimización de los protocolos de atención de nuestro sistema de salud.

### **1.3 Delimitación y formulación del problema:**

¿Cuál es el perfil epidemiológico y las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de glioma de alto y bajo grado, en niños atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2016?

### **1.4 Objetivos**

#### **1.4.1 Objetivo General**

Describir el perfil epidemiológico y las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de glioma de alto y bajo grado, en niños atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2016.

#### **1.4.2 Objetivos Específicos**

- I. Identificar las características demográficas de los pacientes (sexo, edad, provincia de residencia).
- II. Definir las características clínicas de acuerdo con el diagnóstico histopatológico de los sujetos de estudio (tipo histológico, grado histológico, localización en el SNC).
- III. Detallar el manejo terapéutico utilizado en este grupo (cirugía, quimioterapia, radioterapia).

- IV. Indicar el esquema radioterapéutico suministrado (técnica, número de campos, dosis recibida).
- V. Enumerar los efectos secundarios agudos presentados durante la aplicación de la radioterapia externa.
- VI. Determinar la frecuencia de supervivencia global relativa de los pacientes en estudio.

## Capítulo II: Marco Teórico

### 2.1 Generalidades

#### 2.1.1 Epidemiología

Los tumores del sistema nervioso central, constituyen como grupo, el tumor sólido más frecuente de la niñez y la adolescencia, comprendiendo alrededor del 15 a 20% de los casos en países industrializados y aproximadamente el 17% de los pacientes con cancer infantil en nuestro país (2–4,9). Son además la segunda causa de muerte por cáncer en pacientes de 0 a 19 años (2). Existen al menos 100 subtipos histológicos de tumores y estos varían según el área geográfica, la edad, el sexo y la etnia. La mayoría de los casos se presenta en hombres, pero puede variar según la histología (3,4,10,11).

El subtipo histológico más común son los gliomas, aproximadamente con un 50% de los casos y de ellos, el más frecuente es el astrocitoma pilocítico con un 15 a 20% de los tumores del SNC. Los gliomas de alto grado representan de 7 a 11% y en este grupo, los más prevalentes son el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme. Mientras que los gliomas del tronco encefálico representan un 10% de los casos, siendo la histología más común en esta localización, los gliomas astrocíticos difusos pontinos, en un 80% de los casos y el resto son lesiones localizadas que hasta en un 20% de los casos puede corresponder a astrocitomas pilocíticos, que por su localización anatómica, el diagnóstico en la mayoría de los casos se realiza post mortem (10–13).

La localización anatómica de los gliomas, varía según la estirpe histológica, siendo más frecuente en el cerebelo para los gliomas de bajo grado y a nivel supratentorial para los gliomas de alto grado.(5)

### 2.1.2 Etiología

La etiología de los gliomas en general es desconocida, pero se ha demostrado una predisposición para su desarrollo en síndromes familiares como: Neurofibromatosis tipo 1, Li-Fraumeni, Esclerosis Tuberosa y Turcot (12,13).

Este grupo de enfermedades hereditarias, la mayoría autosómicas dominantes, se caracterizan por ser ocasionadas por mutaciones y estar presentes en al menos un 10% de los casos de las neoplasias del SNC. Algunas, como el Síndrome de Li-Fraumeni, se deben a mutaciones en enzimas encargadas de regular el ciclo celular (p53) y al perderse la capacidad regulatoria, aparecen lesiones cancerígenas de forma temprana en múltiples localizaciones anatómicas como el SNC. Mientras síndromes como la Neurofibromatosis tipo 1 y la Esclerosis Tuberosa se asocian principalmente con los astrocitomas de bajo grado (12,13).

Mediante estudios epidemiológicos se ha podido determinar un factor externo asociado al desarrollo de tumores del SNC y es la exposición previa a radiación. Pacientes que previamente habían recibido radioterapia en distintos sitios de cabeza y cuello, por condiciones principalmente como Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), se asocian a un alto riesgo de desarrollar tumores cerebrales como gliomas o PNET; de igual manera, esto se documentó en pacientes que recibieron tratamiento para "*tinea capitis*". La aparición de estas lesiones ocurrió de 7 a 9 años posterior a la finalización del tratamiento. En cuanto a la exposición a radiación con fines diagnósticos, no se ha logrado asociar con el desarrollo de neoplasias en el SNC (10,11).

La exposición a otros de tipos de radiación como la proveniente de torres de celulares o campos magnéticos. ha sido propuesta como probable agente carcinógeno; más aun no hay estudios epidemiológicos contundentes que confirmen su participación en el desarrollo de tumores del SNC (11).

Tampoco se ha podido demostrar una relación entre el uso de medicamentos durante el embarazo, exposición a pesticidas, edad de los padres o exposiciones laborales de los padres, para el desarrollo de malignidades (11).

## 2.2 Clasificación

La clasificación de los tumores cerebrales del SNC dependen de las características histológicas, localización y extensión de la enfermedad.

El Sistema de Clasificación de Tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el estándar internacional, y se resume desde su primera edición en 1979 en (14):

- **Grado I:** Tumores circunscritos, de lento crecimiento y bajo potencial de conversión a un tumor de mayor malignidad.
- **Grado II:** Tumores de borde difuso, lento crecimiento y, algunos, con tendencia a progresar a tumores de mayor malignidad.
- **Grado III:** Tumores infiltrantes con células atípicas o anaplásicas y mayor número de mitosis.
- **Grado IV:** Tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica, pudiendo presentar vasos de neoformación y áreas de necrosis.

Esta clasificación toma en cuenta diferentes elementos morfológicos, crecimiento y replicación celular, además de potencial de agresividad y otras características



celulares. Esta clasificación ha evolucionado a lo largo del tiempo, incluyendo en su última actualización la determinación de distintos patrones inmunohistoquímicos y moleculares, producto de años de investigación, con fin de mejorar el diagnóstico y así poder agrupar a las distintas etiologías según su tratamiento y pronóstico (15).

En cuanto a la Clasificación Clínico-patológica de los Tumores del SNC se tiene:  
(5)

- Astrocitomas.
- Tumores oligodendrogiales.
- Gliomas mixtos.
- Tumores neuronales y gliales mixtos.

Los astrocitomas infantiles y otros tumores gliales, se clasifican según subtipo clínico-patológico e histológico y, se les asigna un grado según la OMS de I a IV; agrupando como bajo grado (I y II) y alto grado (III y IV) (5). Como resultado de investigaciones genéticas y epigenéticas, a partir del 2016, se incluyeron características moleculares al diagnóstico y, la clasificación de los gliomas incluye la presencia de mutaciones oncoiniciadoras.

Por su parte, existe la Clasificación por tipo y grado histológico de los tumores astrocíticos, según la O.M.S, 2016, la cual se resume de la siguiente manera (5):

<b>Tipo</b>	<b>Grado Histológico</b>
<b>Tumores astrocíticos difusos</b>	
Astrocitoma difuso con mutación IDH	II
Astrocitoma anaplásico, con mutación IDH	III
Glioblastoma, con IDH natural	IV
Glioblastoma con mutación de IDH	IV
Glioblastoma difuso de línea media con mutación H3K27M	IV
<b>Otros tumores astrocíticos</b>	
Astrocitoma pilocítico	I
Xantoastrocitoma pleomórfico	II
Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico	III
Astrocitoma subependimario de células gigantes	I
Astrocitoma pilomixóide	Grado incierto
<b>Otros gliomas</b>	
Glioma angiocéntrico	I
Glioma coroideo del tercer ventrículo	II
Astroblastoma	Grado incierto

### 2.2.1 Gliomas de Bajo Grado

Son un grupo heterogéneo de patologías que representan del 25 a 30% de los tumores de la infancia, dentro los cuales, el astrocitoma pilocítico es el más frecuente (más del 15%). En contraste con los gliomas de bajo grado en adultos, las mutaciones de IDH están ausentes y la transformación es extremadamente rara en los gliomas de bajo grado infantiles y, también a diferencia que, en los adultos, los gliomas de bajo grado en niños se relacionan con componentes hereditarios. Tienen además una sobrevida que alcanza el 95% a 5 años. (16)

Los astrocitomas pilocíticos (grado I) son los más comunes en las primeras dos décadas de vida, por lo que son llamados como astrocitomas pilocíticos juveniles y pueden desarrollarse en cualquier parte del neuro-eje, pero es en el cerebelo, donde se encuentra con mayor frecuencia (80%). Por lo general, tienden a estar bien circunscritos y no infiltrar el tejido circundante, con excepción de cuando se presenta en el nervio óptico. Exhiben un patrón bifásico de astrocitos fibrilares acompañados por fibras de Rosenthal, alternando con regiones microquísticas de astrocitos con granulación eosinofílica. (17)

Los astrocitomas grado II difieren de los anteriores por su localización, el grado de infiltración y la presencia de aberraciones genéticas. Son lesiones mal definidas que tienden a alargarse y distorsionar estructuras, al ser vistos al microscopio, se puede identificar infiltración de la materia gris y blanca circundante, además de un incremento de la celularidad y disrupción del patrón celular. El diagnóstico frecuentemente está basado en la apariencia del núcleo, la atipia nuclear que es mínima y la actividad mitótica es infrecuente. El astrocitoma fibrilar es el subtipo más frecuente de los astrocitomas grado II. (17)

### 2.2.2 Gliomas de Alto Grado

A diferencia de los tumores en adultos, los gliomas de alto grado en niños son menos frecuentes y representan menos de un 20% de los tumores del SNC y, alrededor del 3 a 7% de los recientemente diagnosticados. Comprenden al astrocitoma anaplásico (OMS III) y el glioblastoma multiforme (OMS IV), los cuales tienen un comportamiento muy agresivo y una alta morbimortalidad. (17)

Los astrocitomas anaplásicos y el glioblastoma multiforme, ambos son lesiones difusas infiltrativas, que se caracterizan además por tener una alta actividad mitótica. Su característica principal es la invasión local, la cual ocurre a lo largo de la profundidad de los tractos de materia blanca como el cuerpo calloso, comisura anterior, fórnix y cápsula interna. Otras características que ayudan a definirlos son la hipercelularidad, la atipia nuclear con o sin proliferación microvascular y la necrosis. (17)

Usualmente, los glioblastoma multiforme aparecen circunscritos, pero sus bordes son mal definidos. Son lesiones heterogéneas que pueden alternar áreas sólidas con quísticas y presentar además sitios de sangrado o necrosis y, en su periferia se pueden encontrar áreas de edema. (17)

Fenotípicamente, es indistinguible de la misma enfermedad en adultos, pero molecularmente sugiere una biología diferente, esto dado a estudios de mutaciones epigenéticas, en relación con características moleculares, patológicas o clínicas que intervienen en el proceso de la génesis, llegándose a formular el concepto de subgrupos moleculares de gliomas de alto grado. (16)

Algunos estudios han identificado mutaciones en el gen p53, relacionado con mala respuesta en la población pediátrica en comparación con los adultos, ya que son menos frecuentes en niños. Además, la expresión de alteraciones de PTEN y el receptor de crecimiento epitelial también se presentaron menos en niños. Además, la delección del cromosoma 1p19q asociado en adultos a resultados favorables, no se ha podido duplicar su asociación en niños. (16)

### **2.3 Manifestaciones Clínicas**

La presentación de los gliomas tanto de alto como bajo grado dependerá en mayor medida de su localización, además de la edad y el desarrollo del paciente. La presentación más frecuente a nivel de cerebelo se muestra con clínica de síndrome cerebeloso, que puede ser caracterizado por ataxia, dismetrías, alteración en la coordinación de movimientos y disartria. Al localizarse la mayoría de lesiones en cerebelo y en el tallo, pueden debutar con síndromes de hipertensión intracraneana, al causar obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo a nivel de los conductos que conectan el sistema ventricular. Este síndrome se caracteriza por cefaleas, náuseas y vómitos, y en algunos casos pueden cursar con parálisis del VI par. Otras manifestaciones pueden incluir cambios en el comportamiento, que van desde apatía hasta agresividad o irritabilidad en los más pequeños; también las crisis convulsivas son frecuentes o el déficit motor o sensitivo. (6,11)

De importancia para el pronóstico, son los pacientes que presentan síndrome diencefálico, que se caracterizan por retraso en el desarrollo psicomotor con macrocefalia y aspecto demacrado. En muchos casos, el diagnóstico se retrasa en niños pequeños, donde debido a que aun no han cerrado sus fontanelas, les permite que las lesiones crezcan sin ocasionar sintomatología. (5)

## 2.4 Diagnóstico

Debido a los avances en la tecnología en imágenes médicas ha aumentado la detección de estas lesiones, siendo el estudio de elección la resonancia magnética, porque permite conocer mejor las características de la lesión: aspecto quístico o sólido, además de su relación con las estructuras vecinas. (6,11,12)

Las tomografías axiales computarizadas (TAC), debido a su amplia disponibilidad, son empleadas como método diagnóstico inicial. Es importante recalcar que las lesiones de bajo grado tienden a ser lesiones hipodensas y pueden en ocasiones no realzar con el medio de contraste. Por su parte, las lesiones de alto grado se presentan con lesiones de bordes mal definidos que realzan con el medio de contraste. (6)

Si bien las imágenes pueden orientar, el diagnóstico definitivo es histopatológico y, en la actualidad se requiere de la realización de determinaciones de mutaciones mediante técnicas como inmunohistoquímica, para poder definir mejor el pronóstico y el tratamiento. (5)

Los gliomas de bajo grado rara vez tienen metástasis a otros sitios y, los de alto grado tienden a invadir meninges y pueden extenderse a medula espinal. Los estudios de extensión por lo general son la resonancia magnética o las tomografías al neuroeje. Además, no se realizan aspirados de líquido cefalorraquídeo. (5)

## **2.5 Tratamiento**

El manejo terapéutico de los tumores del sistema nervioso central es multidisciplinario, debido a que se requiere de neurocirujano, patólogo entrenado en diagnóstico de tumores del SNC, además de kits de pruebas especiales para los tejidos, oncología médica, radioterapia, fisioterapia, terapia física, terapia del lenguaje, terapia ocupacional, nutrición, psicología, entre otros. (5)

### **2.5.1 Cirugía**

La cirugía es el paso inicial del tratamiento, y el objetivo primario es obtener el material para el diagnóstico patológico; la excepción a esta situación son los tumores en localizaciones no accesibles por la cirugía como los gliomas de la vía óptica o gliomas del tronco encefálico. El segundo objetivo es realizar la resección más extensa posible con resultados funcionales aceptables. La resección amplia es el factor pronóstico más importante para la supervivencia general y el periodo libre de enfermedad en estos pacientes. (2,6,11)

Los factores que determinan la factibilidad de una resección óptima son: la localización del tumor, la edad del paciente, la condición clínica del paciente, la presencia de hidrocefalia y la aceptación por parte del cirujano de las potenciales secuelas neurológicas. (2,6,11)

Las técnicas actuales quirúrgicas incluyen el uso de ultrasonido, la neuronavegación y el uso de imágenes funcionales para realizar resecciones más extensas con menos morbilidad. (17)

El ultrasonido es un método que se emplea para determinar la profundidad, la consistencia del tejido, y la relación con estructuras anatómicas adyacentes. (17)

En la neuronavegación las imágenes de resonancia magnética proveen información detallada de la relación de la lesión con estructuras anatómicas adyacentes y estas imágenes son acopladas a sistemas de guía tridimensional intraoperatorios que se conocen como neuronavegadores. (17)

Las imágenes funcionales como la tomografía de emisión de positrones, resonancias magnéticas de tractografía y espectrografía, sirven para definir mejor la localización de la lesión. (17)

Por su parte, el mapeo cortical para tumores supratentoriales, es el “gold standard” de mapeo funcional donde se estimula la corteza cerebral mediante estímulos eléctricos. (17)

La cirugía con resección máxima posible es la piedra angular del tratamiento, ya que al tratarse de lesiones infiltrativas difusas son un reto para el neurocirujano para poder definir los bordes de resección, que al igual que en bajo grado, los objetivos son obtener material para el diagnóstico y tener la mayor resección posible con el menor déficit neurológico. Los factores que determinaran el logro de una resección completa son iguales que para los pacientes de bajo grado. (5,17,18)



### 2.5.2 Quimioterapia

Por lo general, no es necesaria la terapia adyuvante en pacientes con resecciones totales con gliomas de bajo grado, a menos que el paciente sufra una recaída, en donde podría ser reintervenido si se puede garantizar una resección segura o se pueden emplear terapias adyuvantes como la quimioterapia y la radioterapia. Además, estas terapias pueden ser tratamiento en caso de tumores inoperables. (5)

Los tratamientos con quimioterapia se han empleado primordialmente para retrasar el uso de la radioterapia debido a los efectos secundarios de esta modalidad de tratamiento. El uso de esquemas de quimioterapia a base de 6-tioguanina, procarbazona, lomustina y vincristina (TPCV) o carboplatino más vincristina (CV), se han asociado con una disminución de lesiones de glioma hipotalámicos o síndromes diencefálico. (5,17)

Además, se cuenta con “terapia blanco” para los pacientes con astrocitomas subependimarios de células gigantes sintomáticos, donde se han empleado inhibidores de la rapamicina en mamíferos (mTOR) conocido como everolimus con una reducción del tumor de hasta el 50%. También se puede recurrir a “terapias dirigidas” en caso de recidivas, con esquemas combinados con quimioterapia o solas, como el caso de bevacizumab con irinotecan. (5)

Estudios internacionales en donde se trataron niños con gliomas de alto grado con esquemas de lomustina, vincristina y prednisona, tuvieron mejor pronóstico que los tratados sólo con radioterapia. De igual manera, hubo mejor respuesta de los pacientes tratados con lomustina y temozolamida que evidenciaron la mutación de 6-metilguanina-metiltransferasa (MGMT) metilada que los que no presentaron la sobreexpresión. El uso de la temozolamida en conjunto con radioterapia evidenció

un incremento en la supervivencia a 2 años, pero en adultos. Actualmente la cirugía, quimioterapia y radioterapia son el estándar de tratamiento para estos pacientes. (5,17,18)

Para los casos de recidivas tumorales, se puede valorar el uso de trasplante de células madre con altas dosis de quimioterapia o terapia blanco con inhibidores de BRAF en pacientes con mutación BRAF V600E. (5)

### **2.5.3 Radioterapia**

La radioterapia consiste en el uso de energía ionizante que interacciona a nivel molecular formando radicales libres que son letales para la integridad celular. A este efecto sobre la materia se conoce como efecto indirecto y es el que ocasiona más daño celular. El efecto directo de la radiación se debe a la reacción de la energía radiante sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN), localizado en el núcleo de las células, ocasionando lesiones letales o potencialmente letales a este. Ambas lesiones ocasionan la muerte celular de tejidos neoplásicos y benignos. (11,19,20)

La técnica de tratamiento radiante ha variado a través de los años con el desarrollo de nuevas tecnologías, pasando de técnicas donde la planificación del tratamiento se realizaba en dos dimensiones (2D), hasta la implementación del uso de tomógrafos computarizados para realizar planes en 3 dimensiones (3D). El uso de sistemas de multiláminas que ayuda en la conformación de los volúmenes de tratamiento (3DC), incluyendo dispositivos para modular las dosis y corroborar la posición del paciente como la radioterapia de intensidad modulada guiada por imágenes: IMRT-IGRT, hasta los sistemas que recopilan todas las mejoras mencionadas y permiten el escalonamiento de dosis realizando un tratamiento en

pocas sesiones con altas dosis con una alta seguridad y efectividad como en la radiocirugía y la protonterapia (5,11,20).

El uso de radioterapia para pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado con lesiones parcialmente reseçadas o inoperables es aún controversial. Si bien se encuentra establecida la efectividad del tratamiento, alcanzando periodos libres de enfermedad, no se evidenció diferencia en la supervivencia global y, debido a sus efectos secundarios a nivel neurocognitivo y a que la quimioterapia ha demostrado postergar el tratamiento de la radioterapia, ésta se ha dejado como indicación sólo para aquellos pacientes en los que se les realizó una resección macroscópica completa pero que mediante estudios de imágenes se documentó una lesión residual que ha progresado y está generando sintomatología. Otros aspectos por considerar para indicar tratamiento adyuvante con radioterapia son el subtipo histológico y la biología del tumor. (17)

Los pacientes que reciben tratamiento deben realizárseles un TAC simulación con fusión de imágenes de resonancia magnética pre y postcirugía para proceder a delimitar los volúmenes de tratamiento, estableciendo que el volumen de tratamiento a la lesión inicial y residual son las lesiones macroscópicas que se pueden observar en las imágenes de TAC y resonancias. A este volumen, se le debe contornear un margen, que corresponde a la enfermedad microscópica residual, de 5 mm alrededor de la lesión macroscópica y, después un tercer volumen conocido como PTV, que es el volumen de tratamiento que incluye otro margen de 3 a 5 mm dependiendo de la inmovilización y la técnica de radioterapia a emplear en la institución de salud. (18)

Se ha demostrado que en técnicas de mejor conformación del tratamiento se presentan menos efectos secundarios, es por eso, que se recomienda emplear técnica de 3 dimensiones conformacional (3DC), intensidad modulada (IMRT),

radiocirugía y protonterapia, siendo estas últimas dos consideradas mejores por su poca toxicidad a los órganos vecinos. (5) Las dosis de tratamiento por lo general son de 50 a 54 Gy en fraccionamientos de 1.8-2 Gy/día. (18)

La radioterapia ha demostrado ser un componente primordial en tratamiento adyuvante de los gliomas de alto grado al demostrar una mejora en la supervivencia global. Para realizar el tratamiento, es necesario realizar un TAC de simulación y fusionar las imágenes de resonancia o TAC pre y postquirúrgicas, para así delimitar la lesión inicial y el lecho tumoral. Una vez delimitado este volumen, se procede a crear un margen donde se encuentra la probable enfermedad microscópica, generando dos volúmenes, el primero con un margen de 2 cm para incluir la enfermedad fuera del lecho tumoral y el segundo “boost” (volumen de refuerzo), al volumen con margen de 0.5 a 1 cm alrededor del lecho tumoral y, por último, se contornea el volumen planeado de tratamiento (PTV). La dosis es de 45 a 54 Gy al volumen con enfermedad microscópica (CTV), pero posteriormente se da un “boost” que puede llegar a dosis de hasta 60 Gy. (18)

Los efectos secundarios agudos de los pacientes que reciben radioterapia como modalidad de tratamiento, incluyen principalmente: algún déficit neurocognitivo, vasculopatías, alteraciones endocrinas y segundas neoplasias. (17)

El pronóstico de los pacientes con gliomas de bajo grado por lo general es bueno, en particular cuando se logran resecciones completas y se trata de lesiones de grado I de la OMS y, en algunos casos su pronóstico puede ser desfavorable, sobre todo en: pacientes con edades tempranas, histologías difusas con mutación de IDH, incapacidad de lograr resecciones completas, síndrome diencefálico y pacientes que presentan hipertensión endocraneana desde el diagnóstico. Por otro lado, los gliomas de alto grado tienen por lo general un pronóstico más

desfavorable principalmente en niños pequeños, así como la posibilidad mayor de progresión o recaídas tempranas. (5)

## **Capítulo III: Marco Metodológico**

### **3.1 Tipo de estudio**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de corte transversal, no comparativo.

### **3.2 Área de estudio**

La investigación se efectuó en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

### **3.3 Población de estudio**

Se revisaron expedientes de pacientes pediátricos (hasta 13 años de edad) con diagnóstico de glioma de bajo y alto grado, atendidos en el centro de salud mencionado anteriormente, durante el periodo del 1° de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2016.

### **3.4 Criterios de inclusión y exclusión**

#### **3.4.1 Criterios de inclusión de los participantes:**

- Rango de edad: 0 a 13 años.
- Género: ambos.
- Etnia: no se excluye ninguna.
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: el estudio incluye pacientes pediátricos con enfermedad oncológica en el Sistema Nervioso Central, cuya estirpe histológica fueran gliomas de alto y bajo grado.

- Pruebas de laboratorio y gabinete: no se contemplaron para esta investigación.
- Otros: no hay.

#### **3.4.2 Criterios de exclusión:**

- Pacientes con tumores benignos localizados en Sistema Nervioso Central.
- Pacientes con tumores primarios localizados en otras regiones anatómicas y que desarrollaron metástasis al Sistema Nervioso Central.
- Pacientes con expedientes incompletos que no aporten más del 50% de la información de la hoja de recolección de datos.

### **3.5 Fuentes de información primaria y secundaria**

Las fuentes de información primaria fueron los expedientes clínicos y las cartillas de tratamiento de radioterapia de cada paciente.

Las fuentes de información secundaria provienen de artículos científicos, libros de radioterapia y páginas de internet.

### **3.6 Identificación y relación de variables**

Se consideraron siete variables cualitativas (sexo, provincia de residencia, tipo histológico, localización anatómica del Sistema Nervioso Central, esquema de tratamiento recibido, técnica de tratamiento de radioterapia y efectos secundarios agudos asociados a radioterapia) y cinco cuantitativas (edad, grado histológico, esquema de quimioterapia, cantidad de campos y dosis de radioterapia).

### 3.7 Proceso de operacionalización de variables

**Cuadro de operacionalización de variables.**

Variable	Tipo de variable	Definición	Indicadores
Edad	Cuantitativa, discreta	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Se contarán a partir de los 0 años hasta los 13 años
Sexo	Cualitativa, nominal	Conjunto de individuos que comparten una misma condición orgánica	Masculino o femenino
Provincia de residencia	Cualitativa, nominal	Provincia donde reside	Alajuela, Cartago, San José, Heredia, Limón, Guanacaste y Puntarenas
Tipo histológico	Cualitativa, nominal	Tipo histológico de tumor documentado por la biopsia	Astrocitoma Pilocítico, Astrocitoma Anaplásico, Glioblastoma Multiforme, Otro.
Grado histológico	Cuantitativa, discreta	Clasificación de tumores de SNC por sus características histopatológicas y de pronóstico	I, II, III, IV, No se registró.



Localización anatómica en el SNC	Cualitativa, nominal	Sitio anatómico del SNC donde se localizó la lesión	Supratentorial Infratentorial Medular
Esquema de tratamiento recibido	Cualitativa, nominal	Medida o conjunto de medidas utilizadas para tratar la enfermedad	Cirugía Quimioterapia Radioterapia Otro
Esquema de quimioterapia	Cuantitativa, nominal	Medicamento o conjunto de medicamentos empleados en tratar un tumor	Carboplatino y Vincristina Temozolamida Otro
Técnica de tratamiento de radioterapia	Cualitativa, nominal	Procedimiento médico empleando radiación ionizante	2D 3DC Otro
Cantidad de campos de Radioterapia	Cuantitativa, discreta	Cantidad de campos de entrada de los haces de radiación	2,3,4,5 u otro
Dosis de radioterapia	Cuantitativa, continua	Cantidad de radiación recibida en un tejido	Dosis en Gy
Efectos secundarios agudos asociados a Radioterapia	Cualitativa, nominal	Reacción adversa del paciente a un tratamiento con radiación que puede presentarse durante	Epitelitis, alopecia, cefalea, emesis, etc.

		el tratamiento o hasta un periodo de 90 días después de finalizado.	
Supervivencia global relativa	Cuantitativa, discreta	Cantidad de tiempo después del tratamiento durante la cual una persona con cáncer vive, excluidas todas las otras causas de muerte, excepto el cáncer	Menor a 1 año, Mayor o igual 1 año menor a 3 años, Mayor o igual 3 años menor a 5 años, Mayor o igual a 5 años, No documentada

### 3.8 Problema de investigación

¿Cuál es el perfil epidemiológico y las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de glioma de alto y bajo grado, en niños atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2016?

## **3.9 Objetivos**

### **3.9.1 Objetivo general**

Describir el perfil epidemiológico y las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de glioma de alto y bajo grado, en niños atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1° de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2016.

### **3.9.2 Objetivos específicos**

- a) Identificar las características demográficas de los pacientes (sexo, edad, provincia de residencia).
- b) Definir las características clínicas de acuerdo con el diagnóstico histopatológico de los sujetos de estudio (tipo histológico, grado histológico, localización en el SNC).
- c) Detallar el manejo terapéutico utilizado en este grupo (cirugía, quimioterapia, radioterapia).
- d) Indicar el esquema radioterapéutico manejado (técnica, número de campos, dosis recibida).
- e) Enumerar los efectos secundarios agudos <sup>presentados</sup> durante la aplicación de la radioterapia externa.
- f) Determinar la frecuencia de supervivencia global relativa de los pacientes en estudio.

## **3.10 Selección, técnica e instrumento**

Se utilizó una hoja de recolección de datos donde se codificaron los datos del paciente, la información clínica e histológica, los tratamientos recibidos y los

efectos secundarios (Anexo 1). Dicho instrumento de recolección de datos fue llenado, exclusivamente, por alguno de los miembros del equipo investigador.

### **3. 11 Procedimientos para análisis de la información**

Los datos fueron tabulados utilizando el software libre PSPP y se realizó estadística descriptiva, obteniendo las tablas de frecuencia y las gráficas de barras para la presentación de los resultados.

### **3.12 Resultados esperados / Limitaciones**

#### **3.12.1 Resultados esperados**

Este trabajo de investigación ayudará a describir las características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica atendida en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños, con diagnóstico de glioma de bajo y alto grado, que requirió tratamiento radioterapia como parte de su modalidad terapéutica, durante el periodo establecido para este estudio, datos que ayudarán a complementar la información actual con que cuenta el Departamento de Hematología, ya que es el primero que abarca la totalidad de diagnósticos y el manejo radioterápico.

Además, favorecerá el conocimiento médico y la experiencia local y, será un precedente para posibles estudios futuros. Al describir las características de la población, el tipo de tratamiento recibido, y los efectos adversos observados tras la aplicación de la radioterapia y otras modalidades de tratamiento, se logrará brindar más información para la selección de cada vez mejores opciones terapéuticas en estos pacientes.

### 3.12.2 Limitaciones

Existió información incompleta de los expedientes con respecto a la descripción de los efectos secundarios, las dosis, el tipo de cirugía y los campos de tratamiento, en las bases de datos de radioterapia, así como en los expedientes clínicos, lo cual produce un sesgo en los datos finales.

La digitalización de las cartillas de tratamiento de radioterapia, que se realiza en discos compactos, se ha dañado por un mal almacenamiento de los mismos y, no se pueden acceder adecuadamente, por lo que la transcripción de las listas de pacientes está incompleta.

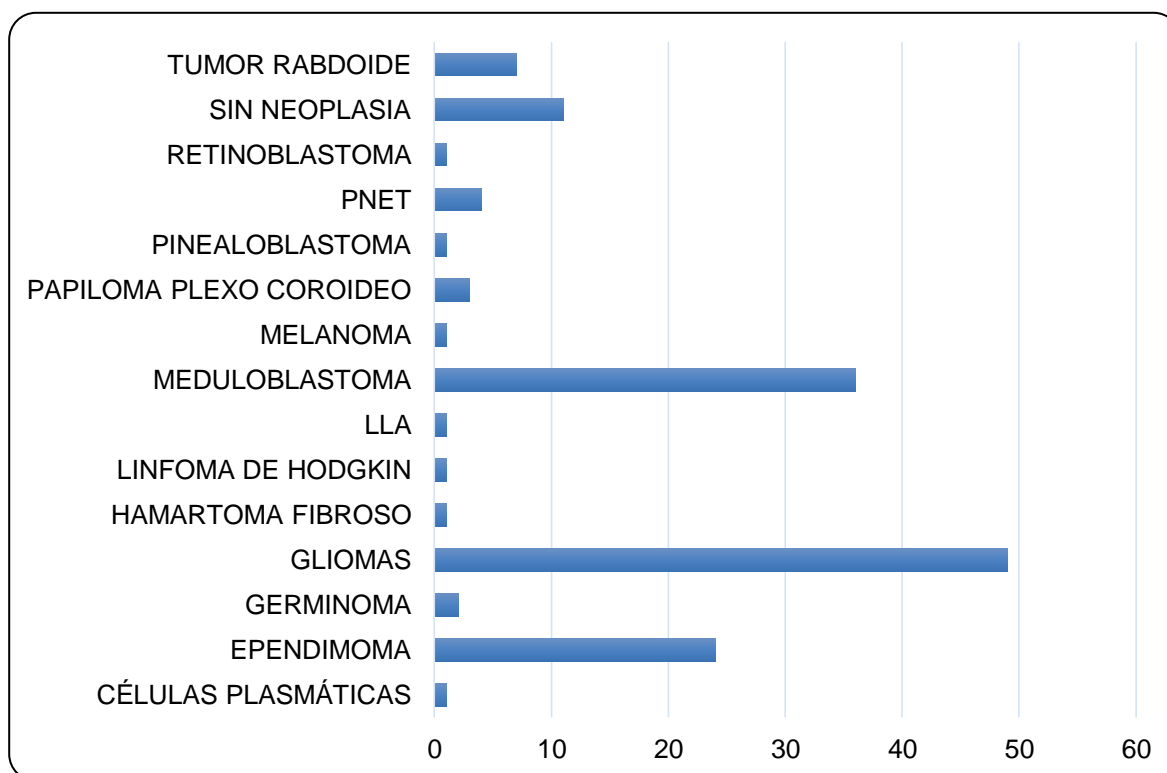
Por otro lado, el número de muestra es reducido (aunque ha sido tomada la población total para este estudio) por lo que no se pudo realizar estadística inferencial.

## Capítulo IV: Análisis y discusión de resultados

### 4.1 Resultados de la investigación

Se analizaron un total de 143 expedientes de niños atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el periodo del 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2016, cuyo diagnóstico preliminar fueron tumores malignos del sistema nervioso central, codificados como C.71 en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). De estos pacientes, cumplieron con los criterios de inclusión un total de 49 pacientes (34.3%) (Fig.1).

**Fig.1 Distribución según histología de los expedientes revisados**  
(n=143 pacientes)



**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

Esta distribución de tumores del sistema nervioso central, es similar al comportamiento a nivel internacional, en donde los gliomas son el tipo histológico más frecuente en la niñez y la adolescencia (3,4).

Del total de los casos que se incluyeron en el estudio, 29 pacientes (59.2%) fueron masculinos y el resto femeninos.

En la presente investigación, se documentó un ligero predominio del sexo masculino, diferencia que ha sido demostrada en las series europeas y norteamericanas. (2)

Las edades de la población en estudio comprendieron desde los 5 meses hasta los 12 años, siendo los casos de 7 o más años los más frecuentes (Cuadro 1). En cuanto a la edad, estos datos son similares a los picos de incidencia evidenciados en la literatura internacional. (3,4)

### **Cuadro 1. Distribución etaria de los casos analizados**

(n=49 pacientes)

<b><i>Rango de edades</i></b>	<b><i>Frecuencia</i></b>	<b><i>Porcentaje</i></b>
0 - 2 años 11 meses	9	18.37
3 - 6 años 11 meses	15	30.61
7 - 13 años	25	51.02
<i>Total</i>	49	100

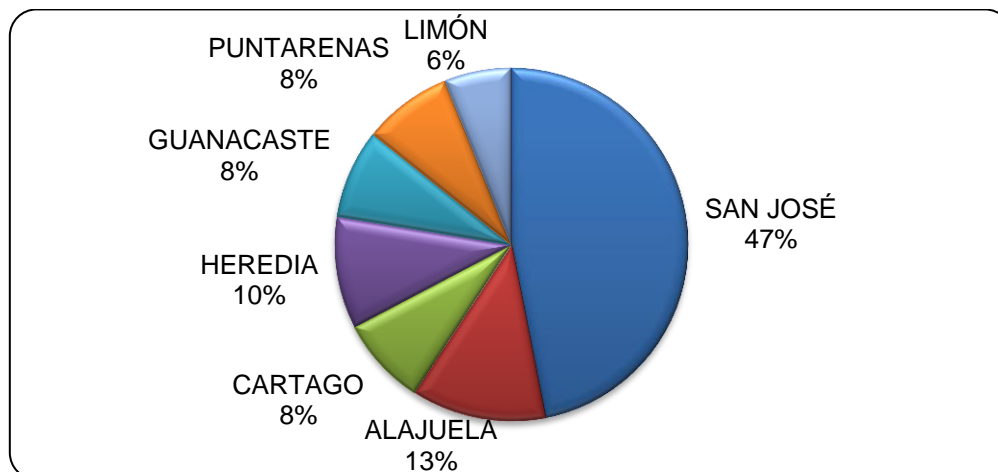
**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

Los pacientes provinieron de todo el país, siendo San José la provincia donde se registraron más casos, seguido de Alajuela y Heredia (Fig. 2). Este

fenómeno se puede explicar por qué en estas provincias se concentra la mayor cantidad de la población a nivel de la Gran Área Metropolitana (GAM). (21)

**Fig. 2. Distribución relativa por provincia de residencia**

(n=49 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HNN.

Con respecto a la clasificación histológica de los pacientes, se obtuvo que el Astrocitomas Pilocítico, Glioma del Tronco Encefálico y el Glioblastoma Multiforme fueron los diagnósticos más frecuentes (Cuadro 2), coincidiendo con lo reportado en la literatura internacional (3,4).

Es importante destacar en este apartado que los Gliomas del Tronco Encefálico no corresponden a un tipo histológico *“per se”*, sino más bien a un diagnóstico de imágenes; pero al ser lesiones que se encuentran en localizaciones anatómicas de difícil acceso para la toma de muestras de anatomía patológica, en donde se pone en riesgo la vida o la funcionalidad del paciente, se contemplaron como un diagnóstico histológico debido a que la evidencia en pacientes *“post mortem”* en otras regiones, se ha documentado que estas lesiones se tratan en su mayoría de gliomas difusos y, en una menor cantidad Astrocitoma Pilocítico. Es también debido a esta característica, que éstas lesiones tampoco se pueden graduar según la clasificación de la OMS y, se les asigna como sin registro. (3,4,10,11,22)



## Cuadro 2. Clasificación histológica de los casos analizados

(n=49 pacientes)

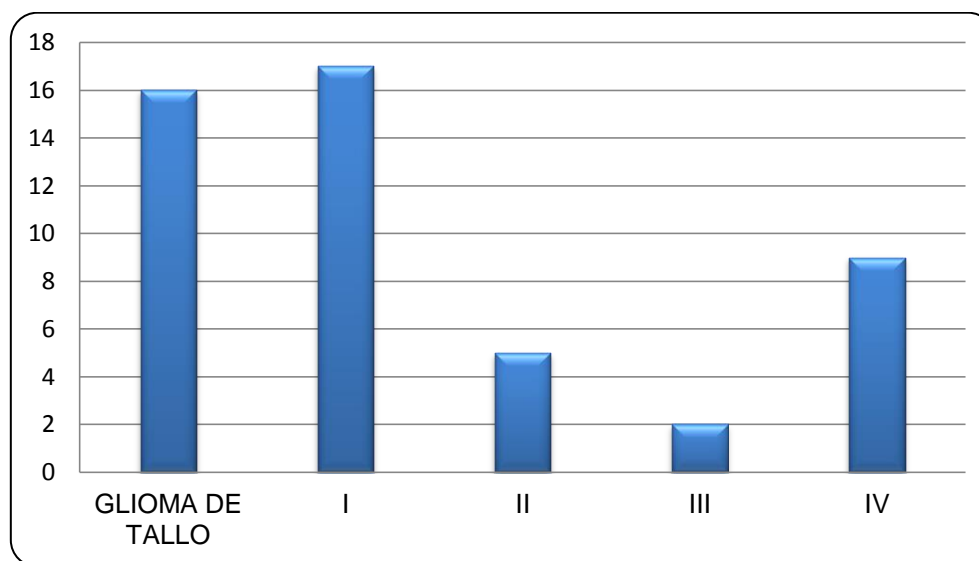
<b><i>Tipo Histológico</i></b>	<b><i>Frecuencia</i></b>	<b><i>Porcentaje</i></b>
Astrocitoma Pilocítico	17	34.69
Xantastrocitoma Pleomórfico	3	6.12
Glioma de Tronco Encefálico	14	28.57
Astrocitoma Difuso	1	2.04
Glioblastoma Multiforme	9	18.37
Oligodendroglioma	1	2.04
Astrocitoma Anaplásico sin definir IDH	2	4.08
Astrocitoma sin especificar	2	4.08
<b><i>Total</i></b>	<b>49</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

Los grados histológicos I y los Gliomas de Tronco Encefálico, fueron los más frecuentes en los casos analizados (Fig.3). Lo cual es similar a lo descrito en de otros países.(10,11,19)

**Fig. 3 Distribución según grado histológico de los casos analizados**

(n=49 pacientes)



**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

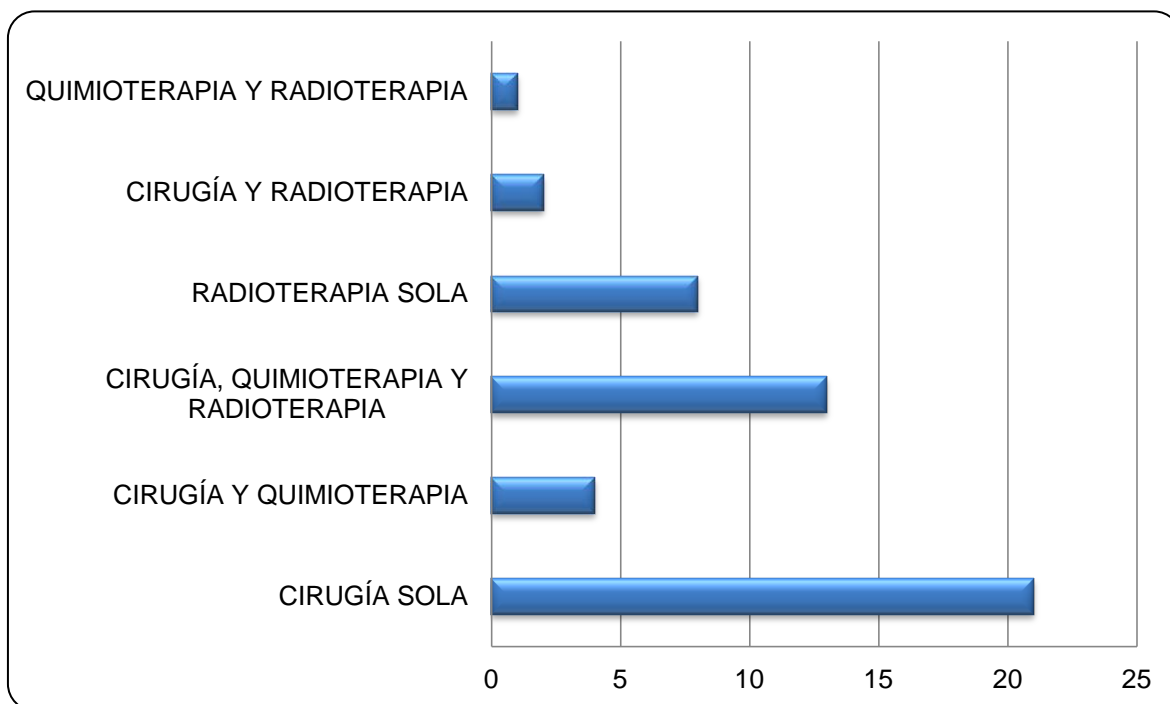
En relación con la localización anatómica, la región infratentorial fue la más frecuente con 32 pacientes (65.3%) y, el resto de los casos fue en la región supratentorial. No se registraron casos con localización medular.

En estudios epidemiológicos internacionales se ha propuesto un predominio de las lesiones localizadas en la región infratentorial, concordado con lo encontrado en esta investigación (4). Sin embargo; existen otras publicaciones que ubican a las lesiones supratentoriales como las más frecuentes (10), mientras que otros grupos sugieren que se trata de una relación 50-50% (19).

En este estudio se documentaron nueve modalidades diferentes de tratamiento, de los cuales, la cirugía por sí sola fue la más empleada, seguida de una terapia combinada de cirugía, quimioterapia y radioterapia, así como la radioterapia sola (Fig. 4).

**Fig. 4 Modalidades de tratamiento recibidos por los casos analizados**

(n=49 pacientes)



**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

Debido a la alta complejidad de estas patologías, las recomendaciones internacionales de tratamiento indican que estos casos se deben manejar de manera multidisciplinaria, principalmente cuando son lesiones de alto grado. Sin embargo, la cirugía, por tratarse del pilar del tratamiento será por lo general la intervención más frecuente para todos los grupos (5,23).

Existen excepciones en donde el abordaje quirúrgico no es factible, como el caso de los Gliomas de Tronco Encefálico, en el que la radioterapia tiene el rol principal, y no se utiliza quimioterapia comúnmente (24).

El uso de la quimioterapia y radioterapia en las lesiones de bajo grado se recomiendan principalmente cuando hay lesiones recidivantes y no es posible una nueva resección o, el tumor residual ocasione mucha sintomatología al paciente. En estos casos, se prefiere la quimioterapia a la radioterapia con el fin de disminuir los efectos adversos a largo plazo de la radiación (25).

En cuanto al tratamiento de los gliomas de alto grado luego de la cirugía, la mayoría de los casos requerirán tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia (26).

En cuanto a los esquemas de quimioterapia utilizados en la población en estudio, la combinación de Cisplatino, Etóposido y luego Ciclofosfamida y Vincristina, así como la combinación de Carboplatino y Vincristina, fueron las terapias de preferencia para estas patologías (Cuadro 3).

### **Cuadro 3. Esquemas de los pacientes que recibieron quimioterapia**

(n=18 pacientes)

<b><i>Esquemas de quimioterapia</i></b>	<b><i>Frecuencia</i></b>	<b><i>Porcentaje</i></b>
Temozolamida	2	11.1
Carboplatino y Vincristina	4	22.2
Cisplatino, Etóposido, Vincristina, Temozolamida y Cisplatino	3	16.6
Cisplatino, Etóposido y luego Ciclofosfamida y Vincristina	4	22.2
Carboplatino, Etóposido, Vincristina	1	5.55
Cisplatino, Vincristina y luego Temozolamida	1	5.55
Ciclofosfamida y Vincristina	2	11.1
Cisplatino y Etóposido	1	5.55
<b><i>Total</i></b>	<b>18</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

La variabilidad de los esquemas de quimioterapia depende de múltiples factores, tales como: el tipo histológico, la intensidad del tratamiento, la disponibilidad de fármacos y las situaciones inherentes al paciente. Por lo que

existen diversas líneas de tratamiento con quimioterapia, las cuales cuentan con avales de variados estudios y organizaciones internacionales (27–30).

De los 49 casos incluidos en el estudio, 24 pacientes (46.9%) recibieron radioterapia como modalidad terapéutica, de estos, 23 pacientes (95.8%) se trataron con la técnica de radioterapia conformacional 3DC y, 1 caso con radiocirugía.

Las dosis administradas variaron desde los 3.6 Gy hasta los 60 Gy, siendo la dosis de 54 Gy la de mayor uso (moda) en los pacientes estudiados (Cuadro 4).

#### Cuadro 4. Dosis de radioterapia suministrada a los casos analizados

(n=24 pacientes)

<i>Dosis en Gy</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
3.6*	1	4.2
25.0**	1	4.2
30.0***	1	4.2
52.0	1	4.2
54.0	14	58.3
56.0	1	4.2
59.4	2	8.3
60.0	3	12.5
<b>Total</b>	24	100

\* Paciente falleció durante el tratamiento

\*\* Paciente tratado con radiocirugía

\*\*\* Paciente con tratamiento de intensidad paliativa

**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

Las dosis de radioterapia difieren según el sitio a tratar, el grado histológico y la técnica. Para lesiones en el tronco encefálico, se administran dosis de 54 Gy y, para los Gliomas de alto grado, en rangos comprendidos de 59.4 Gy a 60 Gy, con fraccionamientos estándar de 1.8 Gy por día. Por otro lado, los tratamientos con radiocirugía pueden entregar dosis en una sola sesión de hasta de 25 Gy. Estos datos son concordantes con los resultados obtenidos en este estudio (11,19,31).

Referente a los campos de radioterapia empleados para los tratamientos con radioterapia, no hubo un valor que prevaleciera sobre los demás y, en 14 de los casos, no se consignó en el expediente (Cuadro 5).

#### **Cuadro 5. Campos de radioterapia empleados en los casos analizados**

(n=24 pacientes)

<b>Campos de radioterapia utilizados</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
1**	1	4.2
2	2	8.3
3	2	8.3
4	1	4.2
5	1	4.2
6	2	8.3
7	1	4.2
No reportado	14	58.3
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

\*\* Paciente tratado con radiocirugía

**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

Los campos de planificación en un tratamiento con radioterapia ayudan a mejorar la conformación del volumen de tratamiento y con ello, lograr disminuir los volúmenes de tejido sano expuestos a radiación (20).

Debido a problemas internos en el resguardo de los datos digitalizados de las cartillas de tratamiento de los pacientes tratados con Cobalto y Acelerador Lineal en el sistema XIO del Servicio de Radioterapia del Hospital México, no se lograron documentar los datos de los campos de tratamiento de los pacientes tratados entre los años 2009 a 2012, lo cual produce un sesgo importante en los resultados de este apartado para esta investigación.

Entre los efectos secundarios agudos reportados en los pacientes que recibieron radioterapia sola o combinada en este estudio, destacan como principales los vómitos, la alopecia y la epitelitis. Existen también los casos en los que no se experimentaron estos efectos, o bien, no fueron reportados en el expediente clínico de los pacientes (Cuadro 6).

#### **Cuadro 6. Efectos adversos de los pacientes tratados con radioterapia**

(n=24 pacientes)

<i><b>Efecto secundario</b></i>	<i><b>Frecuencia</b></i>	<i><b>Porcentaje</b></i>
Alopecia	4	16,7
Vómitos	7	29,2
Asintomático	4	16,7
Epitelitis	4	16,7
Úlcera corneal	1	4,2
Cefalea	1	4,2
Somnolencia	1	4,2
Conjuntivitis	1	4,2
No Reportado	6	25,0
<i><b>Total</b></i>	<b>29</b>	<b>100</b>

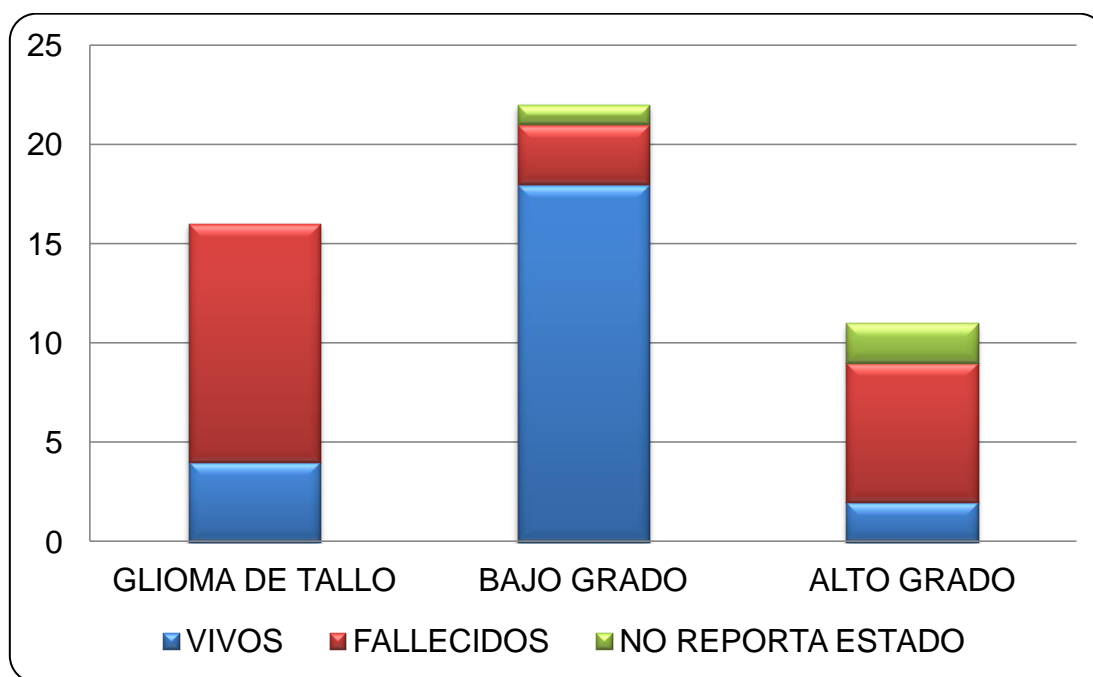
**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

Los efectos adversos agudos reportados dentro de esta investigación, son similares a los que se describen en la literatura internacional (11,19,20). Debido a que no se consignaron en el expediente clínico de los pacientes los grados de severidad de las toxicidades presentadas, no se pudieron realizar comparaciones con la experiencia de otros centros a nivel internacional, de acuerdo con sus publicaciones científicas.

De todos los pacientes que participaron en el estudio a la fecha, 24 (49%) se encuentran vivos, 22 (45%) fallecieron y en tres casos (6%), no se logró documentar su condición (Fig. 5).

**Fig. 5. Condición de los pacientes según grupo histológico**

(n=49 pacientes)



**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.



En el grupo de los paciente con Gliomas de bajo grado, se puede observar que vivieron más años que lo de los grupos de Gliomas del Tronco Encefálico y Gliomas de alto grado, comportamiento similar a lo descrito por varios autores internacionales (32).

La supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de gliomas va a depender del grado histológico, su localización anatómica, la edad del paciente, los factores relacionados con el tratamiento como la extensión de la resección quirúrgica, el esquema de quimioterapia y el tratamiento con radioterapia, como principales aspectos.

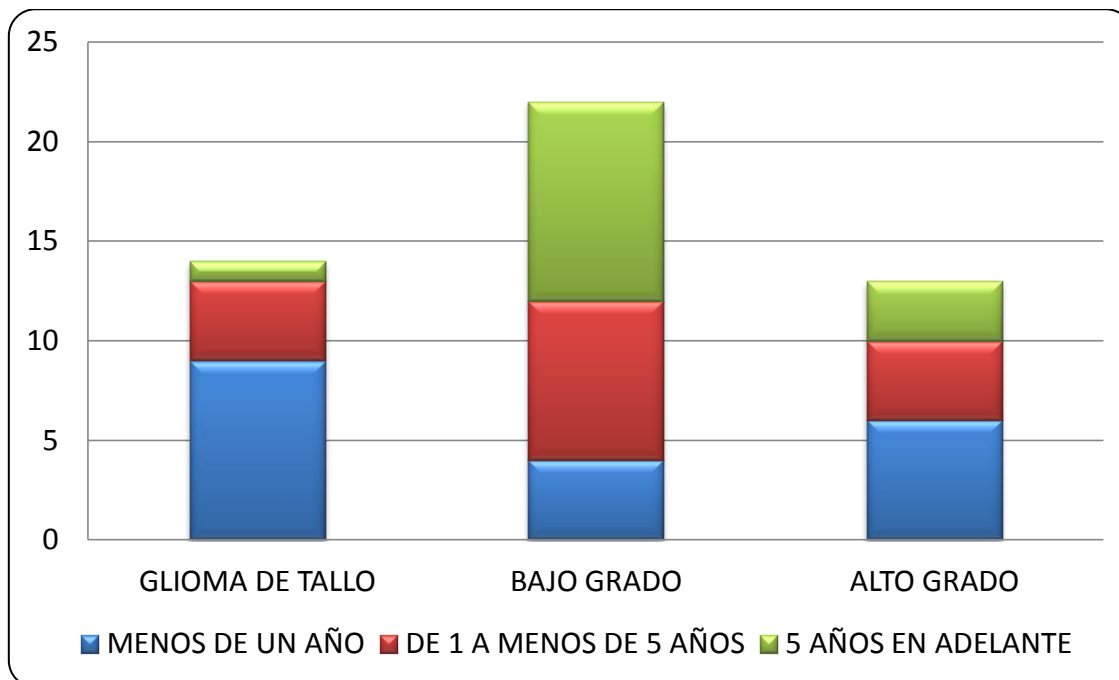
Para su evaluación, deben seguirse a los pacientes por periodos de tiempo entre los 3 y 5 años como mínimo, situación que no se realizó en el presente estudio, al presentar una población en donde un grupo significativo de pacientes tiene menos del tiempo de seguimiento requerido para poder realizar una valoración adecuada de la supervivencia global.

En su lugar, para efectos de este estudio, se documentaron las frecuencias de estimaciones de pacientes vivos y de pacientes fallecidos, y se agruparon en rangos de periodos de vida posterior a las intervenciones realizadas, para contar con estimaciones de supervivencia en los distintos grupos, según el grado histológico patológico.

En relación a la supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de Gliomas de bajo grado, éstos presentan supervivencias más largas que los pacientes con diagnóstico de Gliomas de alto grado y Gliomas de Tronco Encefálico, como se observa en la experiencia descrita en la literatura y varias series de estudios internacionales (Fig. 6) (10,11,19,20,32).

**Fig. 6. Frecuencias de supervivencia global de los pacientes analizados**

(n=49 pacientes)



**Fuente:** Expedientes pacientes. HNN.

La supervivencia global general a 5 años de la población estudiada fue del 28%, sin embargo, es importante resaltar que existe una serie de patologías asociadas en este trabajo de investigación, con características muy diferentes, por lo que debe analizarse este apartado en cada grupo.

Si se estima por grupo la supervivencia global relativa a 5 años, muestra los siguientes resultados:

- 23% (3 de 13) para los pacientes con gliomas de alto grado,
- 45% (10 de 22) para los pacientes con gliomas de bajo grado y,
- 7% (1 de 14) para los pacientes con glioma de tallo.

La supervivencia global es similar a la descrita en la literatura para los gliomas de alto grado en este estudio. Si bien, para el grupo de gliomas de bajo grado la supervivencia global relativa es inferior a la descrita en la literatura internacional, muchos de los casos al cierre del estudio se encuentran vivos y con supervivencias entre uno y cinco años, por lo que en estudios posteriores se podría analizar este aspecto. Al igual que en la literatura internacional, el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de Glioma de Tronco Encefálico suele ser reservado. (10,11)

## Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones

### 5.1 Conclusiones

1. Las características demográficas de los casos analizados indicaron que los gliomas de alto y bajo grado se presentaron con mayor frecuencia en pacientes masculinos, con edades entre los siete y los 13 años y procedieron de la provincia de San José.
2. Histológicamente, los tumores fueron clasificados principalmente como Astrocitomas Pilocíticos, Gliomas del Tronco Encefálico y Glioblastomas Multiformes, de grados I y III con localización infratentorial.
3. Las modalidades de tratamiento más empleadas fueron la cirugía, la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia y la radioterapia sola.
4. La técnica de tratamiento con radioterapia en 3 dimensiones conformado (3DC) con dosis de 54 Gy fue la más empleada, la mayoría de los campos empleados se desconocen pues no fueron reportados y los que se reportaron presentaron distribución de frecuencias similares.
5. La alopecia, los vómitos y la epitelitis (sin documentar el grado de severidad) fueron los efectos adversos agudos a la radioterapia que predominaron.

6. El grupo de pacientes con histologías de bajo grado tiene mayor supervivencia global que los pacientes con Gliomas del Tronco Encefálico y Gliomas de alto grado.

## 5.2 Recomendaciones

1. Mejorar el registro de información referente al tratamiento con radioterapia como las dosis, los campos de tratamiento y la técnica de irradiación, además de consignar los efectos adversos con su respectiva escala de severidad.
2. Optimizar las técnicas de respaldo de información física y digital del expediente clínico y las cartillas de tratamiento con radioterapia.
3. Implementar protocolos de tratamiento para los diferentes diagnósticos histológicos incluidos en este estudio.
4. Reforzar en los médicos generales de los niveles básicos de atención, la sospecha clínica para el diagnóstico temprano de pacientes con cáncer infantil.
5. Incentivar la investigación de nuevas técnicas quirúrgicas, esquemas de quimioterapia y radioterapia con el fin de mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad, así como para disminuir los efectos adversos en estos pacientes.

6. Adquirir e implementar el uso de inmovilizadores pediátricos para disminuir las variaciones en el posicionamiento y movimiento de los pacientes durante el tratamiento, que ayudará a disminuir la posible aparición de efectos adversos en esta población.

## Bibliografía

1. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. World Heal Organ [Internet]. 2014;1–2. Disponible en: <http://www.videnza.org/wp-content/uploads/World-Cancer-Report-2014.pdf>
2. Martínez M, García A, Garaizar C. Tumores cerebrales infantiles: diagnóstico y semiología neurológica. Protoc Diagnóstico Ter la AEP Neurol Pediátrica. 2008;203–9.
3. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. Neurol Clin. 2016;34(4):981–98.
4. Contreras LE. Epidemiología De Tumores Cerebrales. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2017;28(3):332–8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864017300585>
5. National Cancer Institute. Childhood Astrocytomas Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-astrocitomas-infantiles-pdq>
6. Koob M, Girard N. Cerebral tumors: Specific features in children. Diagn Interv Imaging [Internet]. 2014;95(10):965–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.06.017>
7. Katsetos CD. Introduction. Semin Pediatr Neurol [Internet]. 2015;22(1):2–4. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107190911500025X>
8. Nacional EH, Nacional R, Bernardo L. Boletín N° 6 Presentación. Boletín Proy Fortalec la Atención Integr del Cáncer en la red- CCSS. 2012;1(506):1–22.
9. Social) CCSS (Caja CS. Boletín N° 7. Boletín Proy Fortalec la Atención Integr del Cáncer en la red- CCSS. 2013;(506).
10. Haas-kogan DA, Benerjee A, Gupta N. Pediatric CNS Tumors [Internet]. Third. Springer; 2017. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-30789-3>
11. Mahajan A, Paulino A. Radiation Oncology for Pediatric CNS Tumors. 2017.

12. National Cancer Institute. Tratamiento del glioma de tronco encefálico infantil (PDQ®)–Versión para profesionales de salud [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-glioma-infantil-pdq#link/\\_275\\_toc](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-glioma-infantil-pdq#link/_275_toc)
13. National Cancer Institute. Tratamiento de los astrocitomas infantiles (PDQ®)–Versión para profesionales de salud [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-astrocitomas-infantiles-pdq>
14. Sinning M. Clasificación De Los Tumores Cerebrales. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2017;28(3):339–42. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864017300597>
15. Segal D, Karajannis MA. Pediatric Brain Tumors: An Update. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2016;46(7):242–50.
16. Sturm D, Stefan MP, Jones DTW. Pediatric Gliomas : Current Concepts on Diagnosis , Biology , and Clinical Management. 2017;
17. Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D. Pediatric CNS Tumors. Second. Springer US; 2010. 364 p.
18. Halperin E, Constine LS, Tarbell N, Kun LE. Pediatric Radiation Oncology. fifth edit. Lippincot Williams y Wilikins; 2011. 480 p.
19. Constine LS, Tarbell N, Halperin E. Pediatric Radiation Oncology. 6th ed. Wolters Kluwer; 2016.
20. Olch A. Pediatric Radiotherapy Planning and Treatment. CRC Pres Taylor y Francis; 2013.
21. Censo) I (Instituto N de E y. INEC. Estimaciones y proyecciones de Población, 2011-2050. 2017.
22. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Head and Neck Tumours IARC WHO Classification Head and Neck Tumours.
23. Thorp NJ, Taylor RE. Management of central nervous system tumours in children. Clin Oncol [Internet]. 2014;26(7):438–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2014.04.029>



24. Fangusaro J. Pediatric high-grade gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Child Neurol*. 2009;24(11):1409–17.
25. Nageswara Rao AA, Packer RJ. Advances in the management of low-grade gliomas. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(8).
26. Braunstein S, Raleigh D, Bindra R, Mueller S, Haas-Kogan D. Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. *J Neurooncol*. 2017;0(0):1–9.
27. Chalil A, Ramaswamy V. Low Grade Gliomas in Children. *J Child Neurol* [Internet]. 2016;31(4):517–22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26286938>
28. Fangusaro J. Pediatric High Grade Glioma: a Review and Update on Tumor Clinical Characteristics and Biology. *Front Oncol* [Internet]. 2012;2(August):1–10. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2012.00105/abstract>
29. Kinderkrebsstiftung D. Cooperative multicenter Study for Children and Adolescents with Low Grade Glioma SIOP - LGG 2004 Version I , April 2004. 2006;2004(April 2004).
30. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(10):987–96. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa043330>
31. Asselin BL, Hudson MM, Fasto LSC. 54 - PEDIATRIC LEUKEMIAS AND LYMPHOMAS [Internet]. Thrid Edit. Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology. Elsevier Inc.; 1130-1169 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-5897-7.00055-X>
32. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, et al. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer/Radiotherapie*. 2015;19(8):775–89.

## Anexos

### Anexo 1

## Hoja de Recolección de datos

### Protocolo

**Aspectos epidemiológicos y clínicos de los pacientes con diagnóstico de glioma de alto y bajo grado atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 2009 al 2016.**

#### Criterios de inclusión de los participantes:

**Rango de edad:** 0 a 13 años.

**Género:** masculino y femenino.

**Etnia:** no hay restricción.

**Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables:** el trabajo utiliza los datos recopilados de los expedientes de todos los pacientes pediátricos con el diagnóstico de glioma de bajo y alto grado, en el periodo de tiempo establecido para este estudio.

**Pruebas de laboratorio y Gabinete:** No se utilizarán como variables de este estudio datos de laboratorio.

**Otros:** Ninguno.

#### Criterios de exclusión:

Pacientes con tumores benignos localizados en Sistema Nervioso Central.

Pacientes con enfermedad metastásica a Sistema Nervioso Central de otras histologías no contempladas.

Pacientes con expedientes incompletos que no aporten el 50% de la información de la hoja de recolección de datos de las variables en estudio.

1. # código paciente: \_\_\_\_\_
2. Sexo:           1. Masculino \_\_\_\_\_           2. Femenino \_\_\_\_\_
3. Edad del paciente (años y meses) \_\_\_\_\_

4. Provincia de residencia

1. San José
2. Alajuela
3. Cartago
4. Heredia
5. Guanacaste
6. Puntarenas
7. Limón

5. Tipo histológico:

\_\_\_\_\_

6. Grado según OMS

- a) I
- b) II
- c) III
- d) IV

7. Localización anatómica en el SNC

- a) Supratentorial
- b) Infratentorial
- c) Medula espinal

8. Tratamiento recibido (único o asociado)

- A) Cirugía sola
- B) Cirugía más quimioterapia
- C) Cirugía más quimioterapia y radioterapia
- D) Quimioterapia sola
- E) Radioterapia sola

9. Esquema de quimioterapia

a. Nombre de quimioterapéuticos:

\_\_\_\_\_

10. Técnica de radioterapia

- a. 2D
- b. 3DC
- c. Otra: \_\_\_\_\_

11. Dosis de radioterapia: \_\_\_\_\_ Gy

12. Número de campos de radioterapia

- a. 2
- b. 3
- c. 4
- d. 5
- e. Otro: \_\_\_\_\_

13. Efectos secundarios a la radioterapia

Tipo: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nombre de recolector

Firma

Fecha de recolección de datos