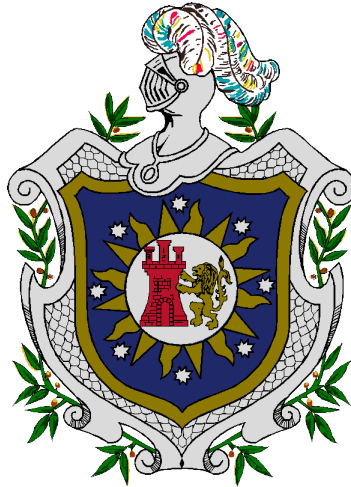


Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua  
UNAN - Managua  
Facultad de Ciencias Médicas  
Centro Nacional de Radioterapia **Nora Astorga**



Trabajo de Investigación para optar al título de la especialidad en Radioterapia  
Oncológica

Manejo Radioterápico en los tumores de SNC en pacientes  
pediátricos atendidos en CNR durante el período de 2006 - 2015  
y su impacto en términos de supervivencia.

**Autora:**

**Dra.** Libeth Concepción López Peralta.

Médico Residente (R4) de la Especialidad de Oncología Radioterápica.

**Tutoras:**

**Dra.** Patricia Calderón. Especialista en Oncología Pediátrica.

**Dra.** Ana Isabel Ocampo. Especialista en Radioterapia Oncológica.

**Asesor Metodológico:**

**Dr.** Manuel Enrique Pedroza. UNAN-Managua.

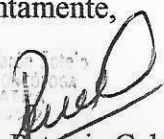
# CARTA DE LA TUTORA

## Carta de tutor.

Los tumores cerebrales en la población pediátrica agrupan un número heterogéneo de entidades, que requieren para su manejo adecuado la integración de un equipo multidisciplinario. En nuestro medio dada la particularidad de la organización del Ministerio de Salud, los niños diagnosticados con esta entidad son evaluados en centros diferentes sin adecuada articulación entre el personal de salud involucrado en su atención. Esta situación condiciona serias barreras para establecer un registro adecuado del diagnóstico oportuno y por ende ha impedido el tratamiento adecuado que permita mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados con tumores cerebrales.

Considero que el presente estudio nos permitirá identificar problemas a lo largo del proceso de diagnóstico y tratamiento de la población pediátrica, dada a las características individuales de cada paciente, para así incidir sobre ellos con la finalidad de ofrecer tanto a los niños como sus familiares una adecuada calidad de vida.

Atentamente,



Dra. Patricia Calderón  
Oncóloga Pediatra.  
Depto. Hemato-Oncología Pediátrica  
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera  
La Mascota

# DEDICATORIA

A Dios Padre, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y misericordia.

A mis padres Nubia del Socorro Peralta Reyes y Manuel de Jesús López Benavidez, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi amado esposo Carlos Enrique Robleto Palacios, por todo el amor y el ánimo de seguir adelante, motor de mis sueños y metas.

A nuestros pacientes, la razón de ser, especialmente a mi meñique preferido: Jordán Wilfredo Figueroa López y padres: Wilfredo Figueroa Leiva y Rosa María López Pérez, grandes ejemplos de vida, de perseverancia y entrega incondicional.

# AGRADECIMIENTOS

A mis maestros Dra. Ana Isabel Ocampo y Dr. Mario José Pinell, por su paciencia y dedicación; para con nosotros y los pacientes, padres de Radioterapia Oncológica en nuestro país, donde tratar al enfermo no es solo el objetivo, sino entrega completa al servicio y humildad para hacerle frente a las adversidades, convirtiéndonos en discípulos de esta carrera tan hermosa y cálida en el tratamiento de nuestros pacientes.

Al equipo de Oncólogos Pediatras del Hospital Manuel de Jesús Rivera por su gran apoyo y motivación para la elaboración de esta tesis y por el esmero y entrega que tienen hacia el paciente pediátrico y cuidadores primarios de quienes cada día aprendo más.

A mis colegas y trabajadores del CNR, quienes hoy son parte de mi familia.

Libeth López Peralta

# RESUMEN

*De enero 2006 a diciembre 2015, en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, se llevó a cabo un exhaustivo análisis del Manejo Radioterápico con Cobalto60 de pacientes pediátricos con Tumores de Sistema Nervioso Central. El método de estudio utilizado fue el descriptivo, de corte transversal. Se tomó como fuente de referencia la base de datos del Registro del Cáncer del CNR (REGCAN); para el análisis de datos se utilizó el software estadístico SPSS, v. 20. Entre los principales resultados se observó una mayor incidencia de casos en el sexo Femenino (54% vs 46%), el 40% de los pacientes estuvo comprendido en el rango de edad de los 5-9 años y originarios de Managua 19(26%). Los principales grupos de tumores del SNC que predominaron fueron: los tumores Astrocíticos 27 casos, T Embrionarios y del Tallo Cerebral con 19 casos . El 67% (48) de los tumores eran Infratentoriales y 85% de alto grado. Los principales abordajes terapéuticos fueron Cirugía+Radioterapia 67% y sólo radioterapia 25%. En el manejo radioterapéutico predominaron la dosis de 54 Gy con 42%, tipo de planificación 2D con 90%, tipo de fraccionamiento 2 Gy con 89%, duración entre el ingreso al CNR e inicio de tratamiento fue menor de 4 semanas con 90% (65casos) y la duración del tratamiento 6 semanas 97% (70 casos). La tasa de complicaciones asociadas fue de 35%. La letalidad global fue de 71%, pero fue mayor en niñas, de mayor edad, localización infratentorial, alto grado y dosis de radioterapia pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. A nivel general ,el índice de sobrevida global fue entre 1-115 meses con una mediana de 32.5 meses y una media de 41.5 meses, de los cuales la mediana de sobrevida a 5 años para los tumores fue la siguiente: Los Oligodendrogliales fue de 53 meses, los Astrocíticos de 52.6 meses; para los tumores Embrionarios fue de 42 meses, para los Tumores Germinales 39. 4 meses y Tallo cerebral 24 meses con una P: 0.0052 estadísticamente significativa con supervivencias comparables a los estudios internacionales.*

# TABLA DE CONTENIDOS

<b>CARTA DE LA TUTORA</b>	<b>I</b>
<b>DEDICATORIA</b>	<b>I</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>III</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>IV</b>
TABLA DE CONTENIDOS . . . . .	V
LISTA DE FIGURAS . . . . .	VI
LISTA DE TABLAS . . . . .	VII
<b>1. GENERALIDADES</b>	<b>1</b>
1.1. INTRODUCCIÓN . . . . .	1
1.2. ANTECEDENTES . . . . .	3
1.2.1. Antecedentes Internacionales. . . . .	3
1.2.2. Antecedentes Nacionales . . . . .	4
1.3. JUSTIFICACIÓN . . . . .	6
1.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	7
1.5. OBJETIVOS . . . . .	8
1.5.1. Objetivo General . . . . .	8
1.5.2. Objetivos Específicos . . . . .	8
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>9</b>
2.1. Magnitud y Frecuencia . . . . .	9
2.2. Epidemiología de Neoplasia Pediátrica . . . . .	9
2.3. Distribución y Localización . . . . .	11
2.4. Clasificación de los Tumores. . . . .	12

2.5. Factores de Riesgo/Predisponentes . . . . .	13
2.6. Supervivencia . . . . .	14
2.7. Carga de Morbilidad . . . . .	15
2.8. Efectos Tardíos de la Radioterapia Cerebral Pediátrica . . . . .	16
2.8.1. Campo de Irradiación o Puerta de Entrada: . . . . .	21
2.8.2. Administración del Tratamiento . . . . .	22
2.9. Modalidades de Radioterapia . . . . .	23
2.9.1. Radioterapia Conformada 3D (RT-3D) y Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) . . . . .	23
2.9.2. Radioterapia Stereotáxica y Radiocirugía . . . . .	24
2.9.3. Radioterapia Intersticial o Braquiterapia . . . . .	24
2.9.4. Radioterapia con Partículas Pesadas . . . . .	25
2.9.5. Radiosensibilizadores Químicos . . . . .	25
<b>3. DISEÑO METODOLÓGICO . . . . .</b>	<b>27</b>
3.0.6. Análisis . . . . .	28
3.0.7. Aspectos éticos . . . . .	28
3.0.8. Técnica de Tratamiento Radiante . . . . .	28
<b>4. RESULTADOS . . . . .</b>	<b>31</b>
DISCUSIÓN . . . . .	46
CONCLUSIONES . . . . .	50
RECOMENDACIONES . . . . .	51
LIMITACIONES . . . . .	52
<b>BIBLIOGRAFÍA . . . . .</b>	<b>54</b>
<b>5. ANEXO . . . . .</b>	<b>60</b>
5.1. Ficha de recolección de la Información . . . . .	60

# LISTA DE FIGURAS

4.1. Distribución (%) del número de tumores de SNC, en años según departameto de procedencia . . . . .	32
4.2. Principales Grupos de tumores del NSC . . . . .	33
4.3. Tumores del SNC subtipo Astrocitoma . . . . .	33
4.4. Tumores del SNC subtipo Tumores Embrionarios . . . . .	34
4.5. Tumores del SNC según Localizacion Supratentorial . . . . .	36
4.6. Tumores del SNC segun Localizacion Infratentorial . . . . .	36
4.7. Tumores del SNC segun Terapeutica. . . . .	37
4.8. Tumores del SNC Manejo Quirurgico . . . . .	37
4.9. Resultados de letalidad clasificados por edad . . . . .	39
4.10. Resultados de letalidad clasificados por sexo . . . . .	39
4.11. Letalidad de tumores del NSC en niños . . . . .	40
4.12. Letalidad de tumores del SNC en niños según la localizacion del tumor . . . . .	40
4.13. Letalidad de tumores del SNC en niños según el grado del tumor . . . . .	40
4.14. Letalidad de tumores del SNC según el tipo de resección quirúrgica en niños . . . . .	41
4.15. Letalidad de tumores del SNC según el tipo de manejo en niños . . . . .	41
4.16. Letalidad de tumores del SNC según la dosis total de RT . . . . .	42
4.17. Gráfica de supervivencia según la edad . . . . .	43
4.18. Gráfica de supervivencia según el sexo . . . . .	43
4.19. Gráfica de supervivencia según tipo histológico . . . . .	44
4.20. Gráfica de supervivencia según la localización . . . . .	44
4.21. Gráfica de supervivencia según la dosis total . . . . .	45
4.22. Gráfica de supervivencia según el grado del tumor . . . . .	45



# LISTA DE TABLAS

3.1. Operacionalización de las variables . . . . .	30
4.1. Características sociodemográficas (%) . . . . .	31
4.2. Tumores del SNC (%)* tipos y subtipos . . . . .	34
4.3. Distribución de tumores del SNC (%)* según edad en niños. . . . .	35
4.4. Distribución de tumores del SNC (%)* según sexo en niños. . . . .	35
4.5. Distribución de tumores del SNC según grado del tumor (%) en niños . . . . .	35
4.6. Tabla de resultados de niños tratados con radioterapia en el CNR . . . . .	38
4.7. Tabla de resultados de complicaciones agudas en pacientes pediátricos durante RT . . . . .	38
4.8. Promedio de sobrevida a 5 años (en meses) en niños con tumores del SNC . . . . .	42

# ACRONIMOS

- **ADN:** Acido Desoxirribonucleico
- **ASCO:** American Society of Clinical Oncology
- **ALICCS:** La Vida Adulta después del Cáncer Infantil en Escandinavia
- **BCCSS:** British Childhood Cancer Survivor Study
- **BCNU:** Carmustine
- **CCSS:** Supervivencia de Cáncer Infantil
- **CT:** Tomografía Computarizada
- **CNR:** Centro Nacional Nora Astorga
- **CTV:** Clinical target volume
- **CCNU:** Lomustine
- **DCOG LATER:** Efectos Tardos del Grupo de Oncología en la Infancia Holandesa
- **EEUU:** Estados Unidos
- **GTV:** Gross Tumor Volume
- **HIMJR** Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera
- **HALF** Hospital Antonio Lenin Fonseca
- **IARC** International Agency for Research on Cancer
- **ITV:** Internal target volume
- **IMRT:** Radioterapia de Intensidad Modulada

- **IDH:** impairs histone demethylation
- **LCR:** Liquido Cefalorraquideo
- **LET:** Trnsferencia lineal de energía
- **NF1:** Neurofibromatosis de tipo 1
- **SJLIFE:** Cohorte de Vida de St Jude
- **SIOP:** Asociación Internacional de Oncología Pediátrica
- **REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer (GLOBOCAN)
- **RTOG:** The Radiation Therapy oncology Group
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OPS:** Organización Panamericana de la Salud
- **PTV:** Planning treatment volume
- **PNET:** Tumores Neuroectodérmicos Primitivos
- **RNM:** Resonancia Magnetica Nuclear
- **SPNET:** Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentorial
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **SCCSS:** Estudio Suizo de Supervivencia del Cáncer de la Niñez
- **UICC:** Unión para el Control Internacional del Cáncer

# Capítulo 1

## GENERALIDADES

### 1.1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud ( [46] ) ,estima que en muchos países el cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año, superada sólo por los accidentes. Según la Asociación Internacional de Oncología Pediátrica ( [3] ), cada año más de 250,000 niños en el mundo reciben diagnóstico de cáncer, de los cuales aproximadamente 90,000 mueren al año debido a esta enfermedad. El 84 % de niños que son diagnosticados con cáncer viven en países en vías desarrollo. Los porcentajes de supervivencia en estas zonas son tan sólo del 10-20 %, es decir, prácticamente 1 o 2 de cada 10 niños con cáncer que recibe tratamiento sobrevive. En contraste con estas cifras tenemos en los países de ingresos altos, las tasas de supervivencia son del 80-90 %, es decir, sólo 1 o 2 niños diagnosticados y tratados de cáncer morirán ( [25] ). Sin embargo sabemos que el diagnóstico temprano es una de las herramientas para reducir la mortalidad por cáncer infantil, aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de estos niños. Por ejemplo, la terapia oncológica permite que al menos 7 de cada 10 niños sobrevivan si el cáncer se detecta de forma temprana y se les da tratamiento integral y oportuno ( [26]; [47]; [63] ). Las leucemias , linfomas y los tumores del sistema nervioso central son los 3 tipos de cáncer más frecuentes en la infancia según American Cancer Society [5], al igual que en Nicaragua. Los tumores de Sistema Nervioso Central (SNC) incluyen tumores de cerebro, médula espinal y meninges. Los tumores cerebrales representan del 85 al 90 % de todos los tumores primarios del SNC [37].

En el abordaje terapéutico de los tumores de SNC se destacan la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia lo cual ha sido el factor más importante en el aumento de la supervivencia en los niños

con cáncer, pero también el tratamiento puede tener efectos agudos y tardíos como la aparición de cáncer secundario y otros efectos tardíos relacionados al tratamiento. La Radioterapia juega un importante papel en el control local de la enfermedad y supervivencia de los pacientes, motivo por el cual hemos querido estudiar el manejo radioterápico en nuestro centro y sus resultados en la supervivencia de los pacientes pediátricos con este tipo de neoplasias.

## 1.2. ANTECEDENTES

### 1.2.1. Antecedentes Internacionales.

Según la Asociación Internacional de Oncología Pediátrica ([3]), cada año más de 250,000 niños en el mundo reciben diagnóstico de cáncer, de los cuales aproximadamente 90,000 mueren al año debido a esta enfermedad.

Los tumores de SNC ocupan tras las leucemias y linfomas, el tercer lugar en frecuencia entre los procesos malignos de la infancia. Representan el 17% del total de los procesos malignos del niño y adolescente, con una incidencia de 3.18 por 10, menores de 15 años/año. Histológicamente, un 52% son Astrocitomas, 21% Tumores Embrionarios, 15% Gliomas y un 9% Ependimomas.

Farinotti M, et al. [21] estudiaron la incidencia y supervivencia de tumores del SNC en 296 niños de 0-14 años en Lombardía, Italia . Las incidencias anuales fueron para;Astrocitoma 13.7%, Meduloblastoma 7.0% y Ependimoma 5.8% respectivamente. Los porcentajes de supervivencia global a los 5 años fue de 68% y a los 8 años fue de 66%. El pronóstico para Astrocitoma a los 5 años de supervivencia fue de 81%, y declinó en el orden: Ependimoma (62%) y Meduloblastoma (43%).El tipo histológico del tumor fue el predictor independiente más potente de supervivencia en niños con un tumor del SNC. Meduloblastoma tuvieron mayor riesgo de un mal pronóstico en comparación con el Astrocitoma.La edad al diagnóstico y sexo no tuvo un efecto significativo en la supervivencia.

Figueroa y Huerta (2000) [22] evaluaron la radioterapia y sobrevida a 5 años en los tumores del SNC en 47 niños mexicanos; con astrocitomas(12), 33% sobrevivió sin actividad tumoral, 33% tenían enfermedad ,el resto falleció; en Meduloblastomas(18)la supervivencia fue de 56% sin actividad tumoral. Los Craneofaringiomas (9) la supervivencia fue de 73%. Germinoma (2) estaban sin actividad tumoral, tumores de tallo(6), solamente uno sobrevivió con actividad tumoral, los demás fallecieron.

Sierra (2006) en Colombia ,realizó un estudio de tumores del SNC en 44 niños; menores de 15 años . La mayoría tenía entre 5-9 años (41%) y eran varones (52%). La localización más frecuente fue la fosa posterior(48%) y tallo cerebral(14%) . El principal diagnóstico histopatológico fue Meduloblastoma (28%), Astrocitoma (22%), Ependimoma (14%) y PNET (5.5%). La resección total del tumor se realizó al 44%, parcial 18% y el 38% fue irresecable. La quimioterapia y radioterapia se recibió en el 65% y 58% de los pacientes. La sobrevida a 3 años fue de 33%.

Villegas et al. [62] Venezuela estimaron la sobrevida en 137 pacientes pediátricos con tumores cerebrales 2000-2010. Los pacientes recibieron tratamiento posoperatorio con radioterapia y quimioterapia. La dosis total de radioterapia se administró de acuerdo al tipo histológico. El tiempo medio de seguimiento fue 44.2 meses con un rango 2.2 a 137.4 meses. La edad osciló de 2-18 años y la media fue 12 años. Predominaron los varones (52%). El sitio anatómico más frecuente fue la región infratentorial (62%) seguidas (35,7%) en la región supratentorial y región espinal (1.7%). Los tumores más frecuentes gliomas (54.7%) y PNET's (16.1%). La sobrevida global para los gliomas de bajo grado fue 87.5% a los 5 y 10 años respectivamente. En los gliomas de alto grado se encontró una sobrevida global 30.2% a los 5 años. En los tumores de tallo cerebral la sobrevida a los 5 años fue 9.4%.

### **1.2.2. Antecedentes Nacionales**

El Hospital Infantil de Nicaragua, Manuel de Jesus Rivera (HIMJR), es el único centro nacional que atiende a los pacientes con cáncer pediátrico, donde generalmente se diagnostica los casos oncológicos, el abordaje quirúrgico de los pacientes era realizado HALF y posteriormente se enviaba al HIMJR o a Radioterapia, la cual se aplica únicamente en el Centro Nacional de Radioterapia "Nora Astorga" y posteriormente para su abordaje y seguimiento en el HIMJR, sin embargo en ocasiones el paciente se pierde del seguimiento una vez trasladado.

Actualmente no existe una base de datos a nivel nacional de cáncer en pediatría, los antecedentes encontrados se basan en estudios monográficos realizados.

Desde el año 2000, M Arguello determinó en un estudio de 544 casos de niños menores de 15 años en HIMJR y HALF que los tumores del SNC ocuparon el tercer lugar (14.7%). En el HIMJR, J Centeno, estudio a los niños con diagnóstico de tumores de SNC del 2001-2003 encontrando un total de 41 casos, 13 casos en promedio por año, siendo el sexo masculino en un 63.4%. Las edades en los infantes en que tuvieron mayor incidencia los tumores del SNC al momento del diagnóstico, correspondió al grupo de 10-15 años con 36.6%, La procedencia de niños fueron Managua 30%, Masaya 14%, Jinotega, Carazo y León 3 casos cada uno (7.3%). En este estudio el diagnóstico histopatológico más frecuente fue el Meduloblastoma con 21.9% Astrocitoma 20%, seguido de Ependimoma con 17%. No se realizó biopsia en el 12% de los casos.

Valsecchi et al. (2004) realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico en niños con cáncer y tratados en ocho hospitales en siete países de América Central y el Caribe, incluyendo Nicaragua

donde se analizaron 2,214 casos clasificados como trastornos hemato-oncológica (70%) y tumores sólidos (30%), encontrando tumor del SNC (4.2%).

Lacayo et al [1] analizaron el comportamiento clínico-epidemiológico de Tumores del Sistema Nervioso Central en niños atendidos en el servicio de MIMJR 2001-2009, encontrando 49 pacientes, con una edad promedio 8 años, sexo masculino 61.2% vs 40.8%, la mayor frecuencia eran de región del pacífico. Los astrocitomas fueron el tipo histológico más frecuente con 45% y de localización infratentorial 87.5%, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al diagnóstico 1-4 meses en 57% de los casos, se les realizó cirugía a 40 pacientes, de esos se le realizó resección total únicamente a 30.6% y de estos solo el 46.7% sin evidencia de enfermedad.

Es importante destacar que dentro de los antecedentes de tratamientos de los pacientes pediátricos con cáncer el Profesor Giuseppe Masera fue forjador del Programa Hermanamiento del hospital pediátrico La Mascota con los hospitales de Monza y Milán, Italia, y Bellinzona, Suiza, que ha intentando reducir la brecha en la mortalidad por cáncer en la niñez entre países desarrollados y países menos desarrollados y que se ha considerado convertirlo en una parte integral de la actividad de cuidado e investigación de un departamento Hemato-Oncología de un país desarrollado y no simplemente un ejercicio de solidaridad. Ha sido vital para estos programas, el compromiso a largo plazo con una estrategia integral y holística que incorpore el suministro de medicamentos, la capacitación y la supervisión de los profesionales de la salud y el cuidado de los niños y de sus padres. ([40]).



### 1.3. JUSTIFICACIÓN

En Nicaragua como el resto del mundo los tumores de Sistema Nervioso Central son la segunda causa de frecuencia y mortalidad por cáncer después de las neoplasias hematológicas ( [25]), Base de datos Hemato-Oncológico HIMJR 2004-2013 [7]) , lo cual representa un grupo vulnerable por nuestro gobierno. Esta neoplasia en los últimos 10 años ha ido en aumento, según los registros hospitalarios entre 10-26 casos ,con un promedio de 14 casos por año(datos CNR), sin embargo en nuestro medio, existe aún un subregistro por cáncer a nivel general, incluyendo los tumores cerebrales,.

Los mayores retos a los que se enfrenta la lucha contra el cáncer infantil, en los países como el nuestro, en vías de desarrollo, son el acceso restringido al centro del tratamiento, que en nuestro país el manejo multidisciplinario se recibe en 3 centros hospitalarios; el área neuroquirúrgica en el HALF, la Radioterapia en el CNR y la Quimioterapia y seguimiento en HIMJR, además la falta de concientización, el coste de los medicamentos y las limitaciones tecnológicas y de recursos humanos especializados, hacen un desafío para la actividad medica multidisciplinaria en la búsqueda constante de los mejores resultados. La Radioterapia es un arma fundamental en el tratamiento de los tumores SNC y juega un papel importante tanto en el control local como en la supervivencia global .La aplicación de la Radioterapia ha evolucionado con la introducción de los nuevos sistemas de software y de imágenes que nos ha proporcionado mejor delimitación del volumen tumoral y reducción de la dosis a órganos de riesgo. Consideramos que este estudio nos permite conocer: la caracterización demográfica y tumoral, así como su abordaje multidisciplinario Radioterápico y Sobrevida Global que presentaron los pacientes. El propósito de este estudio es contribuir con los resultados a proveer insumos y fortalecer los protocolos de actuación médica para mejorar la calidad y sobrevida global de los niños.

## **1.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es el Manejo Radioterapico de los tumores de SNC en pacientes pediátricos atendidos en CNR durante el período de 2006-2015 y su impacto en terminos de supervivencia?

## **1.5. OBJETIVOS**

### **1.5.1. Objetivo General**

1. Describir el manejo de Radioterapia en pacientes pediátricos con tumor de SNC atendidos en Centro Nacional de Radioterapia Nora Astorga 2006-2015.

### **1.5.2. Objetivos Específicos**

1. Caracterizar demográficamente a la población de estudio.
2. Describir las características clínicas de los casos (diagnostico histológico y su grado de diferenciación, localización anatómica y el manejo multidisciplinario empleada en el grupo de estudio).
3. Describir el Manejo Radioterápico (Identificar las dosis, esquemas de fraccionamientos y tiempo de duración de tratamiento más frecuentemente utilizado).
4. Analizar la mortalidad en terminos de letalidad y supervivencia.
5. Relacionar la letalidad y sobrevida con caracteriticas demograficas y terapeuticas de los casos.

## Capítulo 2

# MARCO TEÓRICO

### 2.1. Magnitud y Frecuencia

Según la Asociación Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP, 2015), cada año más de 250,000 niños en el mundo reciben diagnóstico de cáncer, de los cuales aproximadamente 90,000 mueren al año debido a esta enfermedad. En los países de ingresos bajos se localizan el 80 % de los niños diagnosticados en el mundo. Los porcentajes de supervivencia en estas zonas son tan sólo del 10-20 %, es decir, prácticamente 1 o 2 de cada 10 niños con cáncer que reciben tratamiento sobrevive. Los mayores retos a los que se enfrenta la lucha contra el cáncer infantil en estos países son: el acceso restringido al centro del tratamiento, la falta de concienciación, el coste de los medicamentos y la falta de camas en oncología.

### 2.2. Epidemiología de Neoplasia Pediátrica

Los diferentes tipos de cáncer en la población infantil varían según los grupos de edad y el sexo de los pacientes. En el rango de edad de 0 a 14 años las frecuencias de enfermedades malignas, estimadas por la Organización Americana para el Cáncer en la Niñez, para el año 2006 fueron: leucemias (40%), tumores cerebrales y sistema nerviosos central (27%), tumores malignos de tejidos blandos (9%), linfoma no Hodgkin (7%), tumores renales (7%), tumores de hueso y articulares (6%), linfoma Hodgkin (4%).

Los tumores de SNC ocupan tras las neoplasias hematológicas, el segundo lugar en frecuencia entre los procesos malignos de la infancia. Representan el 17 % del total de los procesos malignos del niño y adolescente, con una incidencia de 3.18 por 10, menores de 15 años /año. Histológicamente,

un 52% son Astrocitomas, 21% Tumores Embrionarios, 15% Gliomas y un 9% Ependimomas. Su localización anatómica dentro del SNC guarda relación con la edad. Son más frecuentes en el varón y raza blanca (1.2:1) ([54]). La descripción de la epidemiología en niños de 0-19 años se edad se presentan a continuación ([12], [16], [51], [11]):

- Entre 2005 y 2009 en los Estados Unidos la incidencia global de los tumores cerebrales en niños de <19 años fue de 5.13 por 100,000. Es la segunda neoplasia maligna más común en los niños y el tumor sólido más común en niños <19 años:
    - 3.3 tumores por 100,000, ajustado por edad, son malignas.
    - 1.9 tumores por 100,000, ajustado por edad, no son malignas.
  - Los tumores del SNC representan del 15 al 20% de todas las neoplasias de la infancia y de la adolescencia (Fisher et al., 2007).
  - Los tumores localizados en la fosa posterior es el sitio más afectado, específicamente cerebelo (17%) y tallo cerebral.
  - En los <19 años el 18% de los tumores se localiza en lóbulos frontal, temporal y occipital.
  - De acuerdo a la localización: existe un predominio de los tumores infratentoriales (43.2%), seguido de los tumores supratentoriales (40.9%), los de médula espinal (4.9%) y de sitios múltiples (11%) ([34]).
  - Incidencia relacionada con la edad de los tumores cerebrales pediátricos: o Mayor incidencia entre las edades de 15 a 19 años; 5.63 tumores por 100,000, ajustado por edad. o Menor incidencia entre los 5 a 9 años; 4,7 por 100.000, ajustado por edad.
  - Incidencia relacionada con la edad del tipo de tumor específico varía según la histopatología:
    - Edades 0-14 años
- a Los astrocitomas pilocíticos representan el 18% de los tumores cerebrales.
- b Los tumores embrionarios incluyendo meduloblastoma representan el 15% de los tumores cerebrales.
- c Los gliomas malignos representan el 14% de los tumores cerebrales.

- ] Edades de 15 a 19 años
- a Los tumores pituitarios representan el 23 % de los tumores cerebrales.
- b Los astrocitomas pilocíticos representan el 11 % de los tumores cerebrales.
- Características de género (2005-2009)
  - a La incidencia de tumores de células germinales es mayor en varones de 2 a 1.
  - b La incidencia de tumores pituitarios es mayor en mujeres de 1 a 3.
- La incidencia general es de 5.3 (por 100,000) entre los blancos no hispanos y 4.5 (por 100,000) entre los negros, edad ajustada a la población estándar.

### **2.3. Distribución y Localización**

Para Merchant, et al. [43] la distribución de tumores y localizaciones tumorales por edad es un aspecto importante del tumor cerebral. Para ciertos tipos de tumores, como el Meduloblastoma, Ependimoma y Astrocitoma Pilocítico, la incidencia disminuye con la edad. Aunque las diferencias por edad en la proporción de pacientes con Ependimoma es mucho menor que la observada en Meduloblastoma y Glioma de bajo grado, es importante observar que el Ependimoma en la fosa posterior, Ependimoma Supratentorial y Ependimoma de la médula espinal son los más comunes en los niños muy jóvenes, el adolescente, y en el adulto, respectivamente.

Los sitios más comunes en los niños pequeños es la región infratentorial del cerebro, y la proporción de tumores que surgen en la fosa posterior disminuye con la edad. En orden creciente de edad, los tumores más comunes son los tumores Embrionarios, incluyendo el Meduloblastoma en niños de 0-4 años; Astrocitoma Pilocítico en edades de 5-9 años; Glioma maligno de 10-14 años; Tumores Pituitarios que incluye Craneofaringioma y tumores de Células Germinales en edades 5-19 años; tumores de la Pituitaria (Meningioma) de edades entre 20-34 años, y Meningioma (Glioblastoma Multiforme) edades 34-74 años. Hay un estimado de 20,500 tumores cerebrales primarios diagnosticados cada año en el EEUU, de los cuales 18.3 % (3,750 casos) ocurren en individuos de <19 años de edad y 14 % (2870 casos) en aquellos menores de 15 años. Es importante reconocer que la incidencia de enfermedad metastásica excede con mucho la frecuencia de los tumores cerebrales primarios en adultos, mientras que la enfermedad metastásica es comparativamente infrecuente en el grupo de edad pediátrica.

## 2.4. Clasificación de los Tumores.

1. Pueden clasificarse como gliales y no gliales ( [50]).

a. Tumores gliales:

- Originado de las células gliales
- Astrocitomas, derivados de astrocitos
- Ependimomas, derivados de células ependimarias
- Oligodendrogliomas, derivados de oligodendrocitos

b Tumores no gliales:

- Los tumores embrionales, como el meduloblastoma
- Craneofaringiomas
- Tumores pineales
- Meningiomas
- Tumores de células germinales

2. Según su localización: En los niños predominan los tumores de localización infratentorial frente a las localizaciones supratentoriales que son mayoritarias en adultos. Sólo durante el primer año de vida las localizaciones supratentoriales son más frecuentes. Casi el 50% de los tumores son infratentoriales (Astrocitoma Cerebeloso, Meduloblastoma, Ependimoma y Glioma de tronco); el 20% son selares o supraselares (Craneofaringioma, Gliomas quiasmático, talámico e hipotalámico y Germinomas); y el 30% restante de localización hemisférica (Astrocitomas, Oligodendroglioma, PNET, Ependimoma, Meningioma, tumores de plexos coroideos, tumores de la región pineal y tumores de extirpe neuronal o mixta) ( [42]).

3. Según su extensión: Tienen más propensión a diseminarse por el espacio subaracnoideo los Meduloblastomas, Ependimomas y Germinomas. Si la neuroimagen cerebral sugiere uno de estos tipos, es importante realizar una RNM medular con gadolinio, antes de la cirugía, así como analizar el LCR: citología, glucosa y proteínas. Los marcadores tumorales en LCR son especialmente útiles en el caso de germinomas. El Meduloblastoma puede ocasionalmente producir metástasis óseas, por lo que deberá valorarse la gammagrafía y biopsia de médula ósea.

No se ha demostrado mayor riesgo de diseminación con las derivaciones ventrículo-peritoneales ([42]).

- 4 Según su histología: Se basa en la Clasificación de la OMS en la que se consideran 4 grupos que, para los niños, quedaría resumida en Astrocitomas, Meduloblastomas/Tumores Neuroectodérmicos primitivos (PNET), Ependimomas, Craneofaringiomas, tumores de células germinales y de plexos coroideos en orden decreciente de frecuencia ([38], [42], [50]).

La OMS provee el estándar establecido para los clínicos con respecto a la definición de tumor cerebral sobre la base de que cada tipo de tumor resulta del crecimiento anormal de un tipo celular específico. Sin embargo, la clasificación de los tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS 2016 [46] ([39]) es un avance conceptual y práctico sobre su predecesor de 2007 ([38]).

Por primera vez, la clasificación de tumores del SNC de la OMS utiliza parámetros moleculares además de histología para definir muchas entidades tumorales, formulando así un concepto de cómo los diagnósticos de estos tumores debe estructurarse en la era molecular. La clasificación del 2016 de la OMS [46] presenta una importante reestructuración de los Gliomas difusos, Meduloblastomas y otros tumores Embrionarios, e incorpora nuevas entidades que se definen tanto por características histológicas como moleculares, incluyendo Glioblastoma, IDH-tipo salvaje y Glioblastoma, mutante IDH; Glioma de la línea media difusa, mutante H3 K27M; Ependimoma de fusión de RELA; Meduloblastoma, activado por WNT y Meduloblastoma, activado por SHH; y tumor Embrionario con rosetas multicapa, C19MC alterada. La edición 2016 ha añadido neoplasmas recientemente reconocidos, y ha eliminado algunas entidades, variantes y patrones que ya no tienen relevancia diagnóstica y / o biológica. Otros cambios notables incluyen la adición de la invasión cerebral como criterio para el meningioma atípico y la introducción de un sistema de clasificación del tipo de tejido blando para la entidad ahora combinada de tumor fibroso / hemangiopericitoma solitario -una desviación de la forma en que se clasifican otros tumores del SNC. En general, se espera que el CNS 2016 de la OMS facilite estudios clínicos, experimentales y epidemiológicos que conducirán a mejoras en la vida de los pacientes con tumores cerebrales.([38])

## **2.5. Factores de Riesgo/Predisponentes**

Se desconoce cuál es la causa de la mayoría de los tumores del SNC en los niños. Los investigadores están estudiando diversas causas posibles de los tumores del SNC, entre ellas, los virus. Distintos



tipos de tumores del SNC se desarrollan en diferentes grupos de edad; por ejemplo, algunos tipos de tumores del SNC son más frecuentes en niños menores de tres años. Las lesiones en la cabeza no parecen ser una causa de tumor del SNC.

En cuanto a los factores genéticos predisponentes para desarrollar un tumor cerebral, el 4 % de los tumores cerebrales se asocian a síndromes hereditarios o enfermedades genéticas multifactoriales. Los síndromes hereditarios con mayor predisposición tumoral en el SNC son: Neurofibromatosis I y II, Esclerosis Tuberosa, Enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de poliposis familiar y síndrome carcinomatoso de células basales nevoides, síndrome de Li-Fraumeni y síndrome de Turcot ([42]; [2]).

La tasa de incidencia estandarizada de tumor cerebral entre familiares es de 2.55 % y el sexo también es un factor de riesgo para padecer determinados tumores cerebrales. Entre los factores de riesgo adquiridos en la infancia, no existe evidencia de aumento de riesgo de padecer tumores cerebrales para los factores ambientales estudiados como son los campos electromagnéticos, uso de teléfonos móviles, exposición a líneas de alta tensión, traumatismos craneoencefálicos incluido el traumatismo obstétrico, compuestos de nitrosoureas y nitrosaminas en tetinas y biberones.

No se ha demostrado el efecto pernicioso de los compuestos nitrogenados en la dieta de la gestante. Hay evidencia sugestiva pero no concluyente sobre la influencia de la edad del padre durante la concepción, el uso domiciliario de pesticidas y el fumar pasivamente durante el embarazo. Hay evidencia franca sobre la exposición profesional paterna en las industrias de pinturas y sobre el efecto protector de la ingesta de vitaminas durante la gestación, pero son las radiaciones ionizantes el único factor cuya relación causal está completamente demostrada. La irradiación craneal, incluso a dosis bajas, aumenta la incidencia de tumores primarios del SNC el periodo de latencia puede oscilar desde 10 a más de 20 años después de la exposición a la radioterapia ([42], [2]).

## **2.6. Supervivencia**

En una reciente revisión exhaustiva de Bhatia [10], se describe el panorama actual del cáncer en la niñez enfocado en la carga de morbilidad y supervivencia, en el contexto de investigación colaborativa que se describen a continuación. Los supervivientes de cáncer infantil tienen una carga de morbilidad considerable y corren un riesgo muerte prematura. Además, existen claras asociaciones entre exposiciones terapéuticas específicas y el riesgo de una variedad de complicaciones a largo plazo.

La supervivencia del cáncer infantil ha atraído la atención globalmente, debido a las décadas de vida salvado para cada niño con cáncer y al número a cada vez mayor de supervivientes, lo que demanda la comprensión de la calidad de la supervivencia. El tratamiento del cáncer a una edad temprana puede producir complicaciones que pueden no llegar a ser evidente hasta años más tarde, de ahí el término de efecto tardío para un resultado a largo plazo que persiste o que se desarrolla varios años después de que el cáncer es diagnosticado. Una evaluación exhaustiva de estos efectos tardíos requieren cohortes cuidadosamente diseñadas que sean suficientemente grandes y observados por periodos prolongados. Los costos prohibitivos asociados con la evaluación clínica detallada de estas grandes cohortes a menudo requieren de la confianza en el auto-reporte o vinculación con registros, los cuales tienen limitaciones.

Se han realizado detalladas evaluaciones clínicas ,intentado utilizar la infraestructura de grupos cooperativos, con la consiguiente ventaja de un marco multiinstitucional y de infraestructura clínica establecida, pero con la una clara desventaja de desgaste después de 5 a 7 años del diagnóstico.

Los esfuerzos de colaboración han dado como resultado varias cohortes de supervivencia, como las del Estudio de Supervivencia de Cáncer Infantil (CCSS); el British Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS); el Estudio Suizo de Supervivencia del Cáncer de la Niñez (SCCSS); La Vida Adulta después del Cáncer Infantil en Escandinavia (ALiCCS); Registro de Efectos Tardos del Grupo de Oncología en la Infancia Holandesa (DCOG LATER); la Cohorte de Vida de St Jude (SJLIFE); el Programa de Investigación de Sobrevivientes Cáncer Infantil, Adolescente y Adulto Joven; la cohorte australiana de supervivientes de cáncer infantil, población de New South Gales; y la Cohorte Francesa y Británica de sobrevivientes de cáncer infantil.

## **2.7. Carga de Morbilidad**

En diversos estudios se ha descrito la carga de la morbilidad que los sobrevivientes de cáncer infantil sufren usando métodos que van desde el auto-reporte hasta la evaluación clínica integral. Sin embargo, la magnitud de esta carga ha variado en los estudios y ha dependido del método usado para la determinación de las condiciones de salud a largo plazo y de la duración del seguimiento. Radioterapia para tumores cerebrales pediátricos Según la historia natural del tumor cerebral pediátrico, la radioterapia actúa controlando la invasión local , sobre todo si el control local es el primer desafío para la tasa de curación. El papel de la cirugía es el factor fundamental y seguido en menor medida de la quimioterapia. El principal inconveniente de la radioterapia es su toxicidad

aguda tardía que es particularmente graves para el SNC en la infancia. El deterioro del cociente de inteligencia y de otras pérdidas funcionales está bien documentado. El desafío es, por lo tanto, mejorar el control local con menor toxicidad al identificar con mucha precisión la meta y evitar la irradiación de tejidos normales fuera del tejido neoplásico o meta ( [36]).

La sofisticación de la imagen, mejora las técnicas de radioterapia. La radioterapia se administra mediante equipos de megavoltage, Cobaltos, aceleradores , o bomba de protones , últimamente la protonterapia es un tratamiento altamente capaz de reducir la dosis absorbida al parénquima cerebral normal, las vías ópticas, el hipotálamo y los órganos sensoriales. ( [36]).

## **2.8. Efectos Tardíos de la Radioterapia Cerebral Pediátrica**

La disfunción cognitiva y la endocrinopatía son los efectos secundarios más frecuentes de la radioterapia. Dependiendo de la ubicación del tumor, el deterioro auditivo y visual son también frecuentes. La vasculopatía con accidente cerebrovascular y segundo cáncer es mucho menos frecuente.

Adicionalmente, en caso de irradiación craneoespinal, la disminución del crecimiento del hueso es constante, existen riesgos en los pulmones y la función cardíaca. Además, el uso de anticancerígenos es una causa del segundo cáncer.

1. Gliomas Los gliomas de bajo grado son el tumor cerebral más comúnmente diagnosticado en los niños y la causa más común de irradiación del cerebro infantil. La tasa global de supervivencia es bastante buena, la principal preocupación es la toxicidad tardía relacionada con el tratamiento, lo que justifica la búsqueda de alternativas al uso de la radioterapia. Los gliomas de alto grado son raros en los niños pero tienen un peor pronóstico. Son muy infiltrantes y necesitan gran volumen para tratar y, en consecuencia, representan una indicación pobre de la radioterapia, aunque se aplica de forma regular.
  - a. Glioma de la vía óptica Los gliomas ubicados en de la vía óptica; quiasmática o proximal, la cirugía conduciría a efectos secundarios inaceptables. Por lo tanto, la radioterapia se recomienda, pudiendo también mejorar el control local y la supervivencia libre de recidivas. Un estudio reciente mostró que la protonterapia frente a la radioterapia con fotones 3D, ofrecía más ventajas en el manejo.
  - b. Glioma de bajo grado La cirugía sola puede ser curativa, pero la radioterapia en última instancia

será necesaria para los pacientes, especialmente cuando el tumor es central, e involucra el diencéfalo y las vías ópticas. La tasa de supervivencia global, cuando la resección es completa, oscila entre el 80 % al 90 % a los 10 años. Los riesgos acumulativos a largo plazo de los efectos tardíos de la radioterapia han impulsado la búsqueda de alternativas para reducir los efectos adversos a largo plazo para los niños. Sin embargo, el tremendo progreso de la radioterapia en la última década justifica estudios para reevaluar el beneficio de la radioterapia.

Dos estudios recientes, basados en ensayos prospectivos, confirmaron la hipótesis de que la irradiación con 10 mm del margen de volumen clínico objetivo (CTV) no afectó la tasa de fracaso del tratamiento de gliomas de bajo grado en pediatría. Esta disminución del volumen objetivo de planificación (PTV) puede reducir los efectos cognitivos. Además, ahora se considera que el margen CTV se podría reducir aún más a 5 mm. Otro resultado es que 4 % de la vasculopatía es aún más importante en los niños pequeños y en pacientes con una neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). Otro estudio, muestra que los efectos cognitivos de la radioterapia correlacionada con la edad del paciente, estado NF1, ubicación y volumen del tumor, extensión de la resección y dosis de radiación. El efecto de la edad excedió el de la dosis de radiación, con pacientes menores de 5 años que experimentan la mayor cognición.

- c. Glioma de alto grado Son muy infiltrantes, así que los volúmenes del tratamiento deben ser muy grandes. Su pronóstico es muy pobre a pesar de una variedad de terapias que incluyen quimioterapia y radioterapia. La terapia de radiación externa está dirigida al sitio resecado del tumor lo cual ha mejorado la supervivencia en comparación con la cirugía sola, y por lo tanto, se considera como el estándar de la atención.

Algunos estudios como Combs et al., describieron, in vitro, que la alta transferencia de energía lineal (LET) de ion de carbono fue significativamente más eficaz al destruir las líneas celulares de glioblastoma en comparación con la irradiación de fotones.

Dado que los pacientes experimentan frecuentes recaídas incurables en el campo, podría ser de interés para probar la terapia de iones de carbono para la re-irradiación de volúmenes limitados. El tratamiento de los pacientes con recurrencia incluye cirugía, quimioterapia o re-irradiación. La re-irradiación debe hacerse con precaución, pero ha mejorado la supervivencia en los estudios de adultos. Debido a los grandes volúmenes a irradiar y a la mala supervivencia el glioma de alto grado no es una indicación primaria para la protonterapia.

d. Gliomas pontinos intrínsecos difusos Los gliomas pontinos intrínsecos difusos representan el 80% de los gliomas del tronco encefálico y ~ 10% de todos los tumores cerebrales pediátricos. Siguiendo la radioterapia, que es el tratamiento principal, la mayoría de los pacientes mejoran clínicamente. Sin embargo, el glioma pontino intrínseco difuso tiene un pronóstico sombrío, ya que el intervalo libre de progresión es generalmente inferior a 6 meses y la supervivencia es deficiente, con tiempos de supervivencia mediana de menos de 1 año y 2 años de supervivencia <20%. Se han evaluado muchas terapias nuevas para el glioma pontino intrínseco difuso en las últimas dos décadas, incluyendo dosis de radiación escalada con radioterapia hiperfraccionada o acelerada, quimioterapia previa a la irradiación, quimioterapia de altas dosis y nuevos radiosensibilizadores. A diferencia de otros tipos de tumores cerebrales pediátricos, se ha avanzado poco en el tratamiento de estos tumores. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos paradigmas de tratamiento. La balística de la terapia del protón podría no traer beneficios para la dosis escalada y el menor riesgo de efectos tardíos para estos niños.

2. Los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET).

### I. Meduloblastoma

La irradiación craneoespinal es parte del tratamiento estándar para este tumor debido al alto riesgo de propagación leptomeníngea. Dependiendo del nivel de riesgo, 24 ó 36 Gy se entregan al eje craneoespinal, seguido de un refuerzo al sitio primario y a los sitios metastásico, si existiera. Niños menores de 3 a 5 años de edad suele tratarse con cirugía seguido por quimioterapia intensiva para retrasar la radioterapia. Usando tales tratamiento, más del 60% de los pacientes de riesgo estándar (sin enfermedad residual y ninguna enfermedad residual grave después de la histología y biología molecular) puede ser curado, pero la morbilidad resultante a menudo puede ser alta, especialmente en relación con la función cognitiva, alteración del crecimiento óseo y déficit hormonales.

Un estudio de dosimetría publicado por Saint-Clair et al. [52], al comparar los tratamientos de radioterapia con las diferentes técnicas se evidencio un ahorro sustancial de tejido normal, principalmente cóclea y corazón, con radioterapia de intensidad modulada, y aún más con la protonterapia en comparación con la terapia de radiación convencional. Debido a la amplia gama de haces de protones, la exposición cardíaca es mucho menor y la toxicidad cardíaca sería sustancialmente reducido, así como otras toxicidades a cualquier estructuras. Limitando

así los trastornos de la hormona del crecimiento y otros déficits de la hipófisis anterior.

## II. Supratentorial PNET

El tratamiento de SPNET es comparable con el de meduloblastoma, es decir, cirugía, quimioterapia, irradiación craneoespinal con un impulso localizado. Los niños con SPNET tienen un pronóstico peor que los pacientes con meduloblastoma debido a la diseminación y a las recaídas locales. Actualmente, la tasa de supervivencia a los 5 años en pacientes con SPNET es alrededor del 31 %.

El análisis de los ensayos alemanes HIT-SKK87 y HIT-SKK92 muestra que evitar la radioterapia en niños pequeños disminuye dramáticamente la supervivencia, y el análisis de los ensayos prospectivos alemán de tumor cerebral, HIT88, 89 y 91 muestran estadísticamente significativa la pérdida de control local si las dosis son menores de 54 Gy. ([38]).

## III. Ependimoma

La cirugía y la radioterapia son los dos principales tratamientos del Ependimoma. La extensión de las resecciones es el factor pronóstico más importante, pero el sitio de las lesiones frecuentemente localizadas en la región pontocerebelar, puede limitar la cirugía debido a la participación del tumor con los nervios craneales inferiores y el tronco encefálico. Por lo tanto, la resección incompleta es frecuente. La quimioterapia tiene poco efecto sobre este tumor. Ahora se recomienda realizar una cirugía de segunda vista si la primera estaba incompleta. Se recomienda una irradiación postoperatoria de 59.4 Gy para todos los niños mayores de 3 años, y ahora tiende a extenderse a los niños tan joven como 18 meses.

La supervivencia global es de alrededor del 70% a los 5 años en caso de resección, pero es mucho menor cuando hay un residuo (R2). Se han introducido nuevas técnicas de radioterapia del ependimoma infantil. La toxicidad de la radioterapia en estos niños es una verdadera preocupación. Merchant et al. [43] desarrollaron un modelo que combinaba datos de dosis-volumen con factores clínicos para predecir resultados del cociente de inteligencia. Sus resultados contienen información de los efectos de la radiación sobre los tejidos normales. El análisis mostró que la dosis de radiación sigue siendo el determinante más clínicamente significativo de los resultados del cociente de inteligencia, incluso dosis bajas, 20 Gy, en el cerebro supratentorial que recibe sólo la dosis difusa de la radioterapia infratentorial, tienen un impacto en la cociente de inteligencia. La reducción adicional del volumen cerebral que recibe

la dosis más alta y la protonterapia permite una dramática reducción de la exposición cerebral supratentorial al cerebro como la dosis directa a las estructuras neurosensoriales.

#### **IV. Tumores de células germinales**

Germinomas puros no secretores: Dos tercios de todos los tumores de células germinales del SNC son Germinomas. El germinoma es altamente sensible tanto a la radioterapia y quimioterapia, y tiene un pronóstico excelente con una supervivencia global del 90% a los 10 años. De hecho, tiene desde hace mucho tiempo un estándar para tratar sólo con irradiación craneoespinal. Con el fin de reducir la toxicidad relacionada con la radiación, la práctica de germinomas localizados ha utilizado un enfoque combinado con quimioterapia seguida de radioterapia limitada al tumor cama, lo que ha conducido a una buena supervivencia. Sin embargo, se ha observado un patrón específico de recaída en los ventrículos, sin o una tasa muy baja de recaída craneoespinal. Así, un tratamiento con radioterapia ventricular completa, más una localizada, se ha sugerido y podría dar una supervivencia equivalente con una esperada reducción de la toxicidad a largo plazo.

En realidad, aunque las habilidades cognitivas generales parecían estables e intactas después del tratamiento para la mayoría de los niños con tumores de células germinales del SNC, una disminución significativa de la memoria, velocidad de procesamiento y memoria visual fue observada en un estudio de evaluación longitudinal de la función neurocognitiva después del tratamiento de 35 tumores de células germinales. Después del examen del impacto del campo de radiación, Mabbott et al. encontraron que los pacientes tratados pobremente con una irradiación craneoespinal relativo a esos tratados con volúmenes ventriculares, sobre medidas de función, lectura y vocabulario receptivo. Sin embargo, la ubicación del tumor era también predictivo de la extensión del perjuicio. Estos resultados sugieren que los intentos de reducir los volúmenes de radiación en pacientes con tumores de células germinales del SNC y en pacientes con germinoma son apoyados por resultados de diferencias cognitivas a largo plazo. Sin embargo, la cobertura de una forma tan compleja, como los ventrículos, significa que un volumen significativo del cerebro recibe dosis significativa de radioterapia. [36]

Mecanismo de acción de Radioterapia en Tumores Primarios del Sistema Nervioso El mecanismo de acción se basa en que la radiación induce una ionización en el ADN, en las membranas celulares y también en orgánulos como el aparato de Golgi. El daño en la doble hélice produce apoptosis de las células tumorales y con ello reducción de la masa tumoral. El efecto

tóxico debe estar lo más limitado posible al tejido neoplásico, puesto que la radiación también puede afectar al parénquima cerebral sano produciendo pérdida neuronal, daño endotelial y desmielinización. Los radioterapeutas trabajan en equipo con físicos médicos para planificar la dosimetría considerando la energía del haz, la forma y tamaño del campo, los modificadores posibles del haz, la densidad y heterogeneidad del tejido y la tolerancia de los órganos y estructuras cercanos. [17]

### **2.8.1. Campo de Irradiación o Puerta de Entrada:**

En los tumores de bajo grado de malignidad, tratar de irradiar la menor cantidad posible de tejido normal con técnicas que solo irradien el tumor ( filtros en cuñas, técnicas con ángulos, etc). Cuando son quísticos y se han extirpado totalmente no irradiar si son de bajo grado de malignidad. Existen estructuras como la vaina del nervio óptico asiento de Astrocitomas, que es difícil de irradiar por el daño a las estructuras del globo ocular.. En los tumores potencialmente maligno grado II, si no están cerca de la línea media o no cruzan ésta, se debe irradiar dando mayor peso al lado donde se encuentra la lesión o con técnicas que no irradien el lado donde no se encuentra el tumor; y cuando cruzan la línea media irradiar con igual peso a ambos lados. En la mayoría de los tumores en la zona de irradiación, tomar el área tumoral más el límite de seguridad que va desde 1 a 3 cm fuera del mismo (volumen blanco).

En los tumores que diseminan a través del líquido céfalorraquídeo (LCR) es necesario irradiar, además del encéfalo, todo el eje cerebro espinal (meduloblastoma, algunos ependimomas, el papiloma maligno de los plexos coroideos). La irradiación de todo el encéfalo también se puede aplicar en el Astrocitoma Anaplásico maligno grado III, en el Glioblastoma Multiforme , en el Oligodendroglioma Anaplásico Maligno. Para irradiar la médula espinal se deben tener radiografías en posición lateral estrictas para poder determinar la profundidad de la misma a los niveles cervical, dorsal , lumbar y sacro desde la piel.

Órganos críticos para la irradiación: Encéfalo: Hipófisis, Hipotálamo, Tronco encefálico, Tejido cerebral, Ojos (cristalino, retina), Cerebelo. Médula Espinal: Médula espinal como tal, en la región cervical el tiroides, en la región dorsal el mediastino y la médula ósea, en la región lumbar el intestino delgado y el grueso, y en la región sacra los ovarios. También las vértebras. Así mismo también la piel, el cuero cabelludo ( que comienza a perderse a partir de 25 Gy y cuya pérdida es definitiva a partir de los 40 Gy), el pabellón auricular, etc. Planificación



del tratamiento La dosis de radiación que recibirá cada tumor se define según los siguientes volúmenes:

- Gross Tumor Volume (GTV): es el volumen donde se localiza la masa tumoral y se puede delimitar de varias formas, según las técnicas de neuroimagen disponibles y las características del tumor: área de captación de contraste en la TC, zona de captación de contraste en la RM o zona de hiperintensidad de señal en las secuencias de TR largo en los tumores de bajo grado. Para su definición se están utilizando de forma aún experimental la RM de perfusión y la RM espectroscópica.
- Clinical target volume (CTV): incluye el volumen del GTV y la extensión microscópica de la enfermedad fuera de la superficie definida por la imagen. La delimitación del CTV depende del comportamiento de un determinado tumor. En los gliomas se utiliza un margen de unos 2 cm alrededor del GTV para definir el CTV.
- Internal target volume (ITV): incluye el volumen ocupado por los desplazamientos del tumor. En neurooncología no se tiene en cuenta debido a que la cavidad craneana no sufre los movimientos respiratorios y es una estructura rígida. Las técnicas de inmovilización consiguen aún una menor imprecisión debida a movimiento.
- Planning treatment volume (PTV): es similar al CTV, aunque el PTV puede ser mayor puesto que incluye áreas que técnicamente no se puede evitar que sean radiadas para asegurar que el todo el CTV reciba la dosis óptima. Por otro lado, el PTV debe planificarse con el objetivo de que el CTV no sea infratratado debido a variabilidad en el posicionamiento y teniendo en cuenta que las estructuras adyacentes no reciban dosis tóxicas. La idea general de que el PTV es una expansión geométrica del CTV no es adecuado en neurooncología, debido a la baja tolerancia a la radiación de algunas estructuras. El PTV se debe planificar de una manera individualizada, teniendo en cuenta el tipo de tumor y las estructuras cercanas, utilizando la RT de intensidad modulada (IMRT) cuando la lesión a tratar esté adyacente al tronco del encéfalo, quiasma, nervios ópticos, ojos o zonas ya tratadas [17].

### **2.8.2. Administración del Tratamiento**

La técnica habitual en el tratamiento de los tumores cerebrales primarios es la irradiación externa fraccionada (fractionated external-beam radiotherapy), que utiliza un número determinado

de haces distribuidos espacialmente para dirigir la RT a un volumen tridimensional definido mediante un sistema informático. El tratamiento se administra en múltiples dosis iguales de 1,5-2 Gy por día (5 días por semana). La dosis total es distinta en gliomas de alto grado y de bajo grado. En los gliomas de alto grado, la dosis total es de 60 Gy aplicada al tumor más un margen de 2-2,5 cm ([?]). Sin embargo, en los gliomas de bajo grado, un estudio de la EORTC mostró que la administración de 60 Gy no era superior a la administración de 45 Gy y sí más tóxica ([32]). Desde entonces, la dosis total habitual en los gliomas de bajo grado oscila entre 45 y 52 Gy. Los mayores avances técnicos en RT han tenido lugar en la forma de administrar la radiación, minimizando el área de parénquima cerebral sano tratado. En este sentido, actualmente se utilizan sistemas de fusión de imagen (RM-CT de planificación) para conseguir que la delineación del volumen diana sea precisa. Una vez planificado el tratamiento, es necesario que la posición del paciente sea siempre igual para evitar desajustes debidos a movimiento y también para asegurar la máxima precisión intra e interfacción. Al controlar estos factores mediante la correcta colocación del paciente, se consigue reducir el margen requerido para compensar la variabilidad de posición. En este sentido se han desarrollado distintos sistemas como máscaras faciales y marcos rígidos que aseguran la inmovilización del paciente durante la sesión de tratamiento [17].

## **2.9. Modalidades de Radioterapia**

### **2.9.1. Radioterapia Conformada 3D (RT-3D) y Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)**

Son modalidades avanzadas de RT que, utilizando aceleradores lineales de rayos X, consiguen ajustar el área tratada incluso cuando la morfología del tumor es irregular. Se basan en cálculo dosimétrico en los tres planos del espacio y no, como las técnicas convencionales, en dos planos (2D). La IMRT es la técnica que permite variar la intensidad de la radiación en cada campo tratado, por lo que es muy útil para evitar el sobret ratamiento de estructuras yuxtapuestas a la zona diana. Sin embargo, la aplicación de estas técnicas avanzadas no ha demostrado tener un beneficio en cuando a supervivencia libre de progresión o supervivencia global en los tumores cerebrales primarios aunque sí podrían disminuir los efectos secundarios ([45]). La utilización de IMRT en neurooncología estaría justificada en el tratamiento de tumores adyacentes al

quiasma óptico, ojos o tronco del encéfalo, pues consigue que la irradiación de estas estructuras sea mínima.

### **2.9.2. Radioterapia Stereotáctica y Radiocirugía**

Son las técnicas que emplean una planificación tridimensional y haces colimados de radiación ionizante hacia lesiones intracraneales pequeñas (<4 cm). Cuando el tratamiento se administra en una sola fracción se denomina radiocirugía, y cuando se administra en distintas sesiones se denomina radioterapia estereotáctica. Ambos sistemas requieren técnicas especiales de inmovilización del paciente, y en el caso de la radiocirugía es necesaria la colocación de un arco estereotáctico. Existen varias tecnologías para realizar la radiocirugía, destacando el Gamma-Knife que consiste en una unidad multicabeza de cobalto. A través de un acelerador lineal con múltiples haces coplanares también es posible realizar radiocirugía con la suficiente precisión.

La radiocirugía se ha utilizado en el tratamiento del glioblastoma de reciente diagnóstico complementando a la radioterapia convencional. Sin embargo, estos estudios son difíciles de interpretar por importantes sesgos de selección ([15], [60]). El grupo cooperativo RTOG (The Radiation Therapy oncology Group) realizó un estudio fase III que tampoco mostró un beneficio de la radiocirugía adyuvante en gliomas de alto grado ([58]). En las recidivas de los gliomas de alto grado tampoco ha demostrado eficacia inequívoca, aunque existen series retrospectivas y estudios no controlados que sugieren su eficacia en casos muy seleccionados. El papel fundamental de la radiocirugía es el tratamiento de las metástasis cerebrales de tumores sólidos, las malformaciones arteriovenosas, los meningiomas y los neurinomas del acústico.

### **2.9.3. Radioterapia Intersticial o Braquiterapia**

Consiste en la administración de radiación ionizante mediante la colocación de un isótopo radiactivo (Iodo 125, Iridio 192) dentro del tumor o la cavidad quirúrgica. Estas fuentes liberan radiación de baja tasa, permitiendo que el tumor reciba una dosis alta mientras que el parénquima circundante recibe dosis mínimas. Sin embargo, los estudios realizados en gliomas malignos no han mostrado un claro beneficio de este tratamiento, por lo que su uso es actualmente experimental ([57]), ([33]), ([56]), ([36]). Por otro lado, la radiocirugía y la IMRT pueden tener las mismas ventajas dosimétricas, pero siendo más sencillas técnicamente.

#### **2.9.4. Radioterapia con Partículas Pesadas**

Las partículas pesadas como los iones helio o neón, protones, y neutrones se han usado para potenciar la RT convencional basada en fotones. La ventaja de estos tratamientos es que pueden causar mayores lesiones en la doble hélice de ADN incluso sin la presencia de radicales libres de oxígeno, por lo que pueden ser activos en ambientes hipóxicos. Su desventaja principal es que para producir estas partículas es necesario un ciclotrón y, por tanto, su disponibilidad actualmente es muy baja. No existen hasta el momento estudios randomizados con partículas pesadas. Un estudio fase I/II en glioblastomas operados ha mostrado que la mediana de supervivencia con RT holocraneal seguida de una sobreimpresión con helio o neón alcanza los 14 meses ([14]).

#### **2.9.5. Radiosensibilizadores Químicos**

Son sustancias químicas capaces de aumentar el efecto biológico de la radioterapia. Existen varios compuestos con distintos mecanismos de acción:

- Los nitroimidazoles y el fluosol aumentan la oxigenación tumoral y con ello la posibilidad de que se generen radicales libres de oxígeno con capacidad tóxica;
- Las pirimidinas halogenadas se incluyen en las moléculas de ADN en lugar de la timina con lo que aumenta el daño a la doble cadena por parte de la radiación;
- El 5-fluouracilo y el cisplatino aumentan directamente el daño causado a los ácidos nucleicos;
- Los agentes alquilantes como la temozolomida, el CCNU o el BCNU aumentan el daño causado al ADN nuclear, dificultando la reparación del mismo y aumentando el efecto biológico de la radiación.

A pesar del efecto teórico de estas sustancias, la única que se utiliza de forma rutinaria como radiosensibilizante es la temozolomida en el glioblastoma [59], mientras que las demás sustancias no han mostrado ser suficientemente activas. En el momento actual se está explorando el efecto de bevacizumab (un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento vasculotelial, VEGF) como radiosensibilizante. El fundamento es que bevacizumab, al comienzo de su efecto antiangiogénico, produce una ventana de normalización vascular con lo que el aporte de oxígeno al tumor aumenta durante un tiempo. Sin embargo, aún no se dispone de

suficientes datos empíricos para asegurar que efectivamente bevacizumab puede potenciar el efecto citotóxico de la RT a nivel craneal.

## Capítulo 3

# DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Descriptivo, de corte transversal.

Área de estudio: Centro Nacional de Radioterapia en Managua.

Población de estudio: Las unidades de análisis fueron todos los niños de 19 años o menos con diagnóstico de tumor del sistema nervioso central, atendidos en el servicio de Radioterapia del Centro Nacional de Radioterapia durante el periodo del 1 de enero de 2006 a 31 diciembre del 2015. La población fueron 112 casos de los cuales 72 casos cumplieron con los criterios de inclusión.

Muestra: No hubo muestreo debido a que se estudió a toda la población de estudio.

Definición de caso: Todos los niños (as) con 19 años o menos diagnosticados con tumor del sistema nervioso central clasificados, según la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores del sistema nervioso central [38], [39].

Criterios de inclusión:

- Paciente menor o igual a 19 años.
- Paciente con diagnóstico histopatológico/ estudio de imagen de tumor primario del SNC manejado con la modalidad de Radioterapia en el periodo de estudio 1 de enero de 2006 a 31 diciembre del 2015.
- Expediente clínico completo.
- Tratamiento de Radioterapia Finalizado

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplen con criterios de inclusión

Recolección de datos: La fuente de información fue secundaria a través la base de datos del registro del CNR y los archivos del servicio de estadística de la unidad, como expedientes clínicos, reportes tomográficos e histopatológicos. Inicialmente se solicitó autorización a la dirección del CNR para el acceso a las anteriores fuentes de información (secundaria). Posteriormente se hizo un listado de todos los casos diagnosticados con tumor del SNC (n=137) (marco muestral) para solicitar estos expedientes y extraer la información. Al revisar los expedientes se descartaron 23 casos porque correspondieron a otros tipo de tumores y de los 112 casos restantes solo 72 cumplieron con los otros criterios de inclusión. La ficha de recolección de datos fue elaborada por la investigadora con el apoyo de las tutoras para responder a los objetivos del estudio.

### **3.0.6. Análisis**

Los datos fueron procesados y analizados en el software SPSS versión 22.0. El análisis descriptivo se realizó a través de números absolutos y relativos (razones y porcentajes). Las variables numéricas fueron analizadas a través de medidas de centro y de dispersión. La mortalidad fue medida a través de la tasa de letalidad. Se realizó análisis de supervivencia a través de Kaplan-Meir usando el software SPSS versión 22.0 ([13]). Para establecer si las diferencias observadas son estadísticamente significativa, se consideró un valor de P 0.05.

### **3.0.7. Aspectos éticos**

Se solicitó permiso para el acceso a las estadísticas del Centro Nacional de Radioterapia. Los nombres de los pacientes se mantuvieron en el anonimato. El único identificador de los casos fue el número de los expedientes clínicos para corregir los datos o para verificar la veracidad de la información.

### **3.0.8. Técnica de Tratamiento Radiante**

El tratamiento fue realizado utilizando dos unidades de Cobalto 60 , Equinox 100 y Elite 80. La energía utilizada fue 1.25 MV. Se requirió anestesia en los niños que por determinadas razones lo ameritaron. El tratamiento fue realizado de lunes a viernes. Según disponibilidad de nuestro centro conforme a inmovilizadores, se les elaboró una máscara con material termoplástico del área de cabeza y cuello en posición supina con soporte de cabeza para facilitar la reproducción rápida y precisa de los campos de tratamiento.

En aquellos pacientes que se indicó irradiación craneoespinal la posición fue decúbito prono con un dispositivo inmovilizador individual. Una vez adaptado estos inmovilizadores se procedió a realizar una radiografía simple para planificación 2D y en algunos casos tomografía axial computarizada (TAC) con protocolo para radioterapia. En algunos casos también se solicitó una resonancia magnética (RM) de cráneo y luego de obtener las imágenes en el sistema de planificación, se elaboró la fusión de imágenes entre la resonancia y la tomografía delimitándose el volumen tumoral en las proyecciones axiales tomando en cuenta la imagen del tumor resaltada por contraste lo que representa el tumor macroscópico o GTV y el CTV o volumen blanco clínico se delineó como GTV, más el edema, más un margen. En los pacientes operados se definió el CTV en función de los estudios preoperatorios.

En los meduloblastomas y en unos casos específicos de PNET's se irradió todo el neuroeje utilizando campos laterales opuestos para el cráneo y la porción superior de la columna cervical hasta C2 y C3 y se utilizó un campo posterior a una profundidad de 4 cm para el resto de la columna hasta una dosis de 3 600 cGy, y luego se continuó con campos reducidos al tumor primario hasta una dosis de 5400 cGy. Para todos los casos, según el tipo de tumor de SNC, se delimitaron los órganos a riesgo como el aparato óptico, médula espinal, tallo cerebral y la cóclea. Estos tejidos tienen una determinada tolerancia a la radioterapia que se han establecido de acuerdo a la dosis total administrada y al volumen de órgano irradiado, así como también al fraccionamiento utilizado.

Se utilizó radioterapia 2D en 65 pacientes y conformada 3D (RTC 3D) en 7 pacientes. La dosis de radioterapia se administró de acuerdo al tipo histológico. En los astrocitomas de bajo grado la dosis total fue de 5400 cGy y en los de alto grado fue de 6 000 cGy . En los meduloblastomas la dosis al encéfalo fue de 3600 cGy con dosis total a la fosa posterior de 5 400 cGy y la dosis a la médula espinal fue de 3600 cGy. La dosis fracción fueron de 1.5 Gy, 1.8 Gy y 2 Gy. Las dosis a los tejidos sanos se determinaron por los histogramas dosis volumen donde se indica el porcentaje del volumen de los órganos que recibieron una dosis determinada. Estas curvas permiten obtener las dosis al volumen blanco y evalúa el riesgo de complicaciones en órganos sanos. Luego de evaluar estas dosis se procedió a aprobar el plan de tratamiento. La siguiente etapa consistió en administrar el tratamiento al paciente previa verificación del plan para lo cual se realizan estudios radiológicos planares para localizar el isocentro.



**Tabla 3.1:** Operacionalización de las variables

<b>Variables</b>	<b>Conceptos</b>	<b>Valores</b>
Edad	Tiempo transcurrido en años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del estudio	<5 años
		5-9
		10-14
		15-19
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Masculino
		Femenino
Procedencia	Departamento de residencia de los pacientes.	Se especificará
Diagnóstico histológico	Basado en los resultados histopatológicos de la biopsia y en la clasificación de la OMS de tumores del sistema nervioso central ([38], [39]).	Se especificará
Grado del tumor	Basado en la Clasificación de la OMS de tumores del sistema nervioso central ([38], [39])	Bajo
		Alto
Localización del tumor	Ubicación topográfica y anatómica del tumor.	Infratentorial
		Supratentorial
Tipo de terapia	Cualquier abordaje médico o quirúrgico en el manejo de los casos	Quimioterapia
		Radioterapia
		Cirugía
Complicación	Evolución tórpida del paciente asociada a la radioterapia	Cefalea
		Nauseas/Vomito
		Actinitis
		Hematologicas
		Parestesias.

## Capítulo 4

# RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de enero del 2006 a diciembre del 2015 se logró identificar a 72 casos de tumores del SNC en niños y adolescentes, atendidos en el Centro Nacional de Radioterapia "Nora Astorga", que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio.

Con respecto a la edad, la mayoría de los tumores se presentaron en el grupo etáreo de 5-9 años (40%) y un ligero predominio del sexo femenino (54% vs. 46%) (Tabla 1). La mediana de 8.0 años y las edades extremas fueron 2 y 19 años.

**Tabla 4.1:** Características sociodemográficas (%) con respecto a edad y sexo de niños con tumores del SNC, CNR, Managua, 2006-2015.

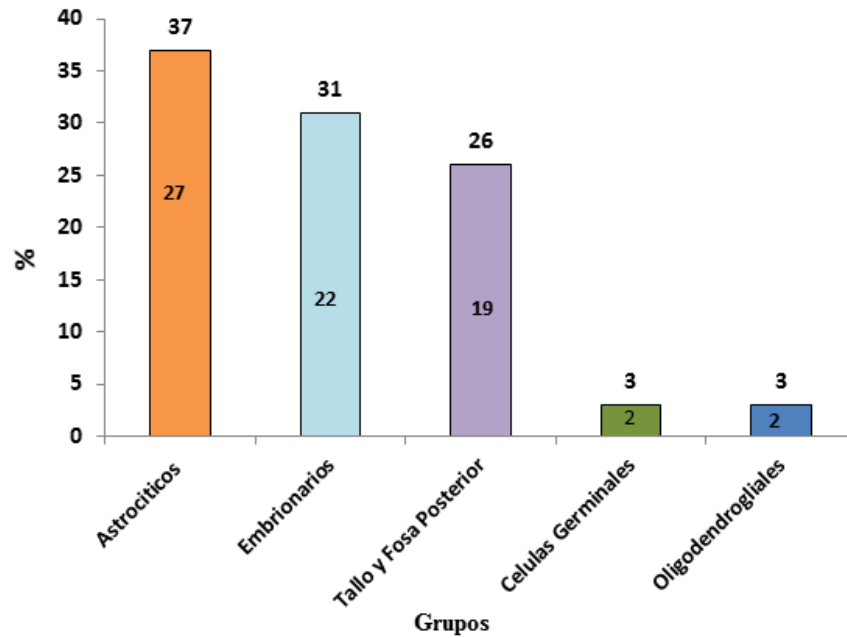
Características	Total (n=72)	
	Número	Porcentaje [%]
Edad [años]		
≤5	16	22
5-9	29	40
10-14	21	29
15-19	6	8
Sexo		
Femenino	39	54
Masculino	33	46

Se estratificaron los departamentos del país en 3 regiones, la mayoría de los casos 60% eran originarios de la región del Pacífico (siendo lo más frecuentes Managua (26%) y León (11%); el 36% de los casos eran originarios de los departamentos de la Región Central, siendo los más frecuente Jinotega y Nueva Segovia (8% ambas), Matagalpa (7%) y sólo el 4% procedían de las Regiones Autónomas del Atlántico Norte y Sur). Corroborando así la poca accesibilidad de la población al tratamiento de RT. (ver figura 4.1).



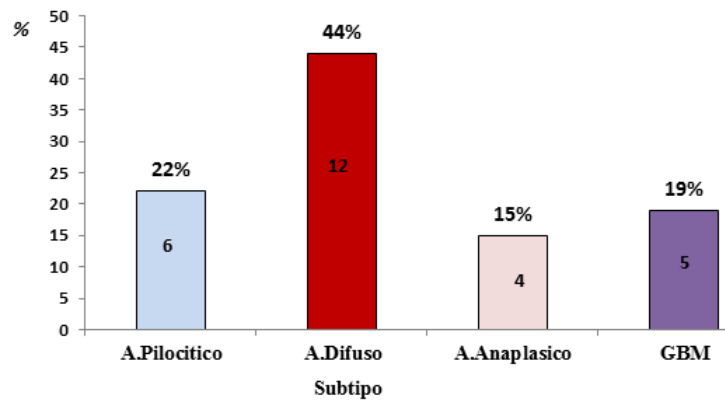
Figura 4.1: Distribución (%) del número de tumores del NSC en años según departameto de procedencia, CNR, Managua, 2006-2015

Figura 4.2 Al analizar el tipo de tumor de SNC se encontró que de los 72 pacientes estudiados; 53 (74%) tenían diagnostico histológico y 19(26%) tenían diagnostico solo por imagen. De los 53 pacientes con diagnostico histológico se evidencio los siguientes tipos histológicos: Tumores Astrocíticos 27 pacientes que corresponde al 37% de los casos; Tumores Embrionarios 22 pacientes que corresponde al 31% de los casos; Tumores Germinales al igual que Tumores Oligodendrogiales 2 pacientes que corresponde al 3% respectivamente cada uno.

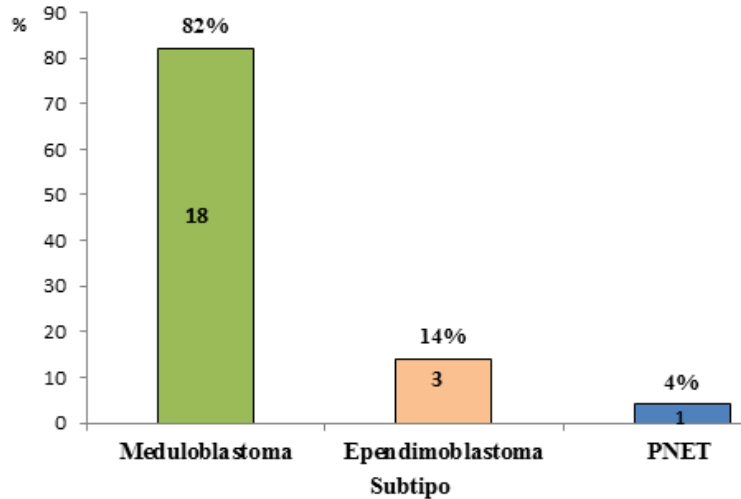


**Figura 4.2:** Principales grupos de tumores del SNC en niños, CNR, Managua, 2016-2015

Dentro de los Tumores Astrocíticos predominaron: Astrocitomas difusos 44%, Astrocitomas Pilocíticos 22%, Astrocitomas Anaplásicos 15% y Glioblastomas 19% (ver Figura 4.3). Dentro de los Tumores Embrionarios predominó el Meduloblastoma (82%), seguido por Ependimoblastoma (14%), y PNET (4%) (ver las Figuras 4.3 y 4.4).



**Figura 4.3:** Tumores del SNC subtipo Astrocitoma n= 27 en niños , CNR 2006-2015



**Figura 4.4:** Tumores del SNC subtipo Tumores Embrionarios n= 22 en niños, CNR 2006-2015

Los dos tumores de Células Germinales y Oligodendrogliales fueron Germinomas y Oligodendrogliomas, respectivamente. (ver resultados en Tabla 4.2).

**Tabla 4.2:** Tumores del SNC (%) \* tipos y subtipos n =72 en niños, CNR, 2006-2015.

Grupo del tumor	Subtipo*			
Astrocíticos (n=27)	A. Pilocítico 6(22%)	A. Difuso 12(44%)	A. Anaplásico 4(15%)	Glioblastoma 5(19%)
Embrionarios (n=22)	Meduloblastoma 18(82%)	Ependimoblastoma 3(14%)	PNET 1(4%)	
Tallo cerebral (n=19)	No biopsia 19(100%)			
Células germinales (n=2)	Germinoma 2(100%)			
Oligodendrogliales (n=2)	Oligodendroglioma 2(100%)			

\*Porcentaje (en paréntesis) calculado en base al total de filas. A: Astrocitoma.

Con respecto a la edad y el tipo de tumor en el grupo de Astrocitomas fue más frecuente la edad de 15-19 años (67%). Por el contrario, en el grupo de los tumores Embrionarios, la edad más frecuente fue en los niños 5-9 años (41%). Los tumores Oligodendrogliales se presentaron solamente entre los 5-14 años y los Tumores de Células Germinales solamente se observaron en el grupo de 10-14 años. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas (P=0.413) (ver resultados en Tabla 4.3).

**Tabla 4.3:** Distribución de tumores del SNC (%)\* según edad en niños y tipo de Tumor CNR, Managua, 2006-2015.

Tipo de Tumor	<5 (n=16)	5-9 (n=29)	10-14 (n=21)	15-19 (n=6)
Astrocíticos	6 (37%)	9 (31%)	8 (38%)	4 (67%)
Embrionarios	6 (37%)	12 (41%)	4 (19%)	0
Tallo cerebral	4 (25%)	7 (24%)	6 (29%)	2 (33%)
Oligodendrogliales	0	1 (3%)	1 (5%)	0
Células germinales	0	0	2 (9%)	0

\*Porcentaje calculado en base al total de columnas. Valor P=0.413

Al relacionar el sexo y tipo de tumor más frecuente, prevaleció el tipo Astrocitoma en el sexo femenino con 74% vs. 26% para el masculino, seguido de Tumores Embrionarios con mayor frecuencia en el sexo masculino 64% vs. 36% femenino y en T. Germinales y T. Oligodendrogliales se presentó en un 100% en el sexo masculino. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas (P=0.035) (ver resultados Tabla 4.4).

**Tabla 4.4:** Distribución de tumores del SNC según sexo (%)\* en niños, CNR, Managua, 2006-2015.

Grupo de Tumor	femenino (n=39)	Masculino (n=33)
Astrocíticos	20 (74%)	7 (26%)
Embrionarios	8 (36%)	14 (64%)
Tallo cerebral	11 (58%)	8 (42%)
Oligodendrogliales	0	2(100%)
Células germinales	0	2(100%)

\*Porcentaje calculado en base al total de columnas.

\*\*Valor P=0.035

En la tabla 4.5 muestra los resultados encontró como tumores de Bajo Grado 6 casos (22%) tipo Astrocítomas y tipo Oligodendrogliales 2 casos (100%). Fueron clasificados de alto grado 21 casos (78%) los tumores Astrocítomas Difusos, Astrocítomas Anaplásicos y GBM al igual que los tumores Embrionarios y de Células Germinales. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas (P=0.000).

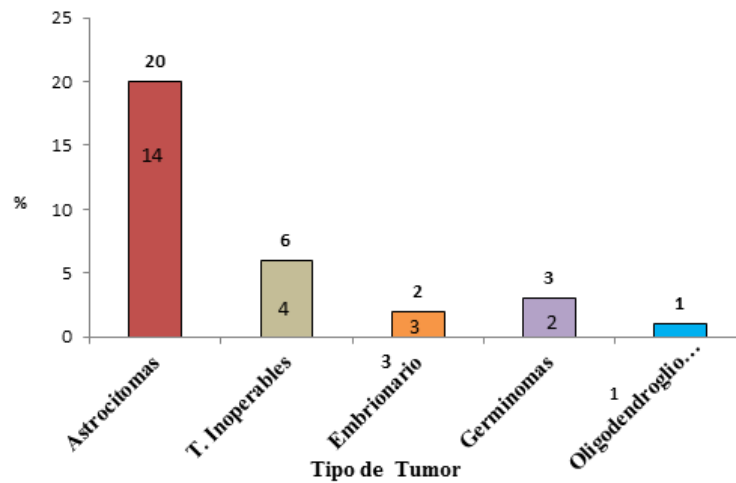
**Tabla 4.5:** Distribución de tumores del SNC según grado del tumor (%)\*en niños, CNR, Managua, 2006-2015.

Grupo del Tumor	Bajo (n=8)	Alto (n=45)
Astrocítomas	6 (22%)	21 (78%)
Embrionarios	0	22 (100%)
Oligodendrogliales	2(100%)	0
Células germinales	0	2(100%)

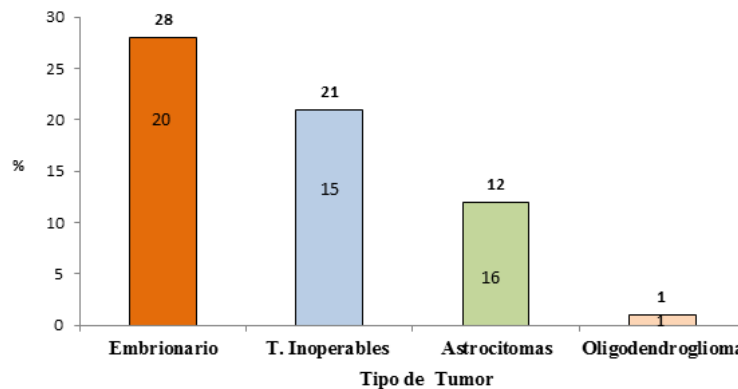
\*Valor P=0.000 \*\*Se excluyeron 19 casos en que no se realizó biopsia.

Fig. 5 y Fig. 6. Con respecto a la localización anatómica y el tipo de tumor encontramos que predominaron fueron los tumores Infratentoriales con 67% y Supratentoriales con 33% de estos; en

la localización Supratentorial fue más frecuente el Astrocitoma con 14 (20%) y en la Infratentorial el Embrionario 20(28%). Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas (P=0.004).

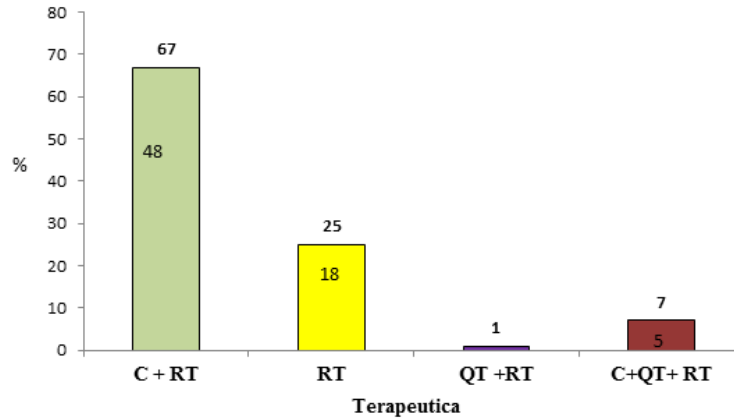


**Figura 4.5:** Tumores del SNC según Localización Supratentorial n= 24 en niños, CNR 2006-2015



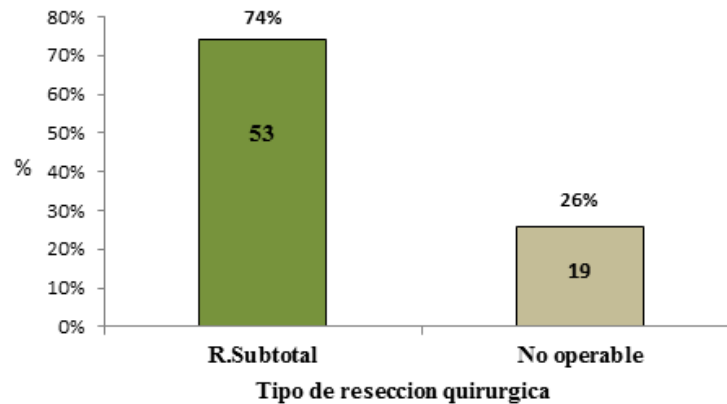
**Figura 4.6:** Tumores del SNC según Localización Infratentorial n= 48 en niños, CNR 2006-2015

Al abordar la modalidad terapéutica empleada en el tratamiento de estos pacientes se evidencio que la más frecuente fue Cirugía+Radioterapia con 48 casos que corresponde al 67%, seguido por Radioterapia sola con 18 casos que corresponden al 25% de los casos. Otros abordajes terapéuticos fueron Cirugía+Quimioterapia+Radioterapia con 5 casos que corresponde al 7% y Quimioterapia+Radioterapia con 1 que corresponde al 1%. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas (P=0.000) (Figura 4.7).



**Figura 4.7:** Tumores del SNC segun Terapeutica n= 72 en niños,CNR 2006-2015

De los 72 pacientes estudiados de los cuales 53 casos que corresponden 74% fue sometido a algún tipo resección subtotal a ninguno se le practico resección total .En 19 casos que corresponde al 26% fueron tumor era inoperable. Figura 4.8



**Figura 4.8:** Tumores del SNC Manejo Quirurgico n= 72 en niños,CNR 2006-2015

En nuestro estudio encontramos que la mayor frecuencia de las dosis administradas fueron las siguientes de 54 Gy a 30 casos que corresponde al 42%, el tipo de planificación 2D a 65 casos que corresponden al 90%, el tipo de fraccionamiento de 2 Gy fueron 64 casos que corresponden 89% y la duración del tratamiento más frecuente fue de 6 semanas con 70 casos que corresponden al 97%, solamente 2 casos que corresponden al 3% duró más de 7 semanas. Las complicaciones agudas asociadas al tratamiento se presentaron en forma general en 25 pacientes que corresponden al 35% de los casos.

Fueron clasificadas como grado I el 76% y como grado II el 24%, entre los más frecuentes Grado I predomino, las cefaleas con un 28%, seguida de Actinitis con un 20% y las hematológicas Grado



I 8%, entre las Grado II están las náuseas/vómitos 16% seguida de actinitis 8%, no se encontró complicaciones grado III y grado IV. Semanas transcurridas entre Ingreso al CNR e inicio de RT 2 semanas 39%, seguido de 3-4 semanas : 51% y 5 semanas: 10%.

**Tabla 4.6:** Radioterapia y resultados (%) de niños con tumores del SNC atendidos en el CNR, Managua, 2006-2015.

Manejo	Total (n=72)	
	Número	Porcentaje [%]
Dosis total de radioterapia:		
50 Gy	25	35
54 Gy	30	42
60 GY	17	24
Tipos de Planificación		
2D	65	90
3D	7	10
Tipos de Fraccionamientos		
1.5 Gy	3	4
1.8 Gy	5	7
2.0 Gy	64	89
Semanas transcurridas entre Ingreso al CNR e inicio de RT		
2	28	39
3-4	37	51
5	7	10
Duración de radioterapia (semanas):		
6	70	97
≥ 7	2	3
Grado de complicaciones:		
I	19	26
II	6	8
Tipo de complicaciones agudas:		
Cefalea	7	10
Nauseas/vómitos	6	8
Actinitis	7	10
Hematológicas	2	3
Parestesias	1	1

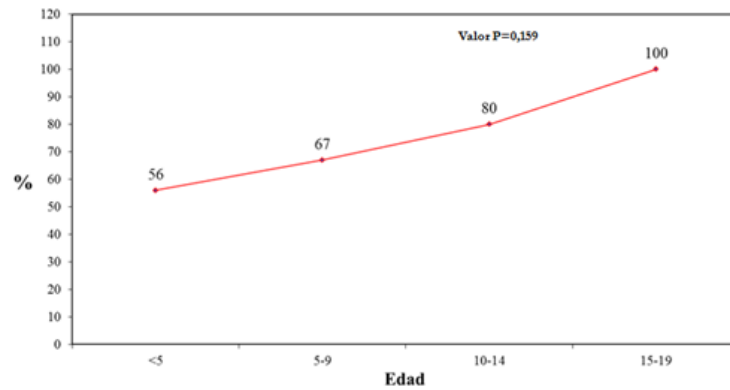
**Tabla 4.7:** Complicaciones agudas presentadas por los pacientes pediátricos durante la RT.

Características de la serie	No de pacientes	Grado de las complicaciones agudas (%)			
		I	II	III	IV
Cefalea	7	28	0	0	0
Náuseas y Vómitos	6	8	16	0	0
Radiodermitis	7	20	8	0	0
Hematológicas	2	8	0	0	0
Parestesias	1	4	0	0	0
Total	25	76	24	0	0

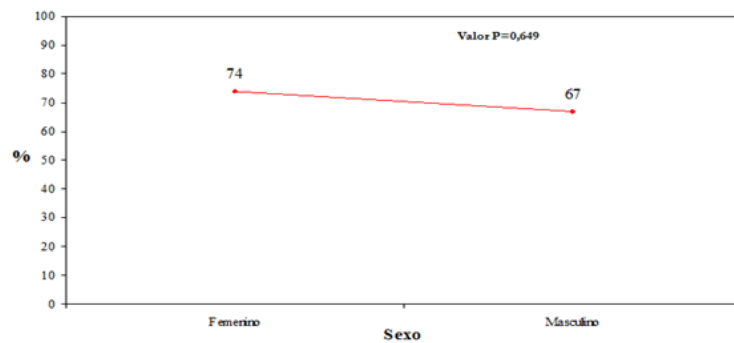
Fuente: Expedientes Clínicos

La mortalidad de los casos fue evaluada a través de la tasa de letalidad y análisis de supervivencia. La letalidad fue mayor en los grupos de mayor edad, siendo de 56% en los menores de 5 años y

de 100 % en los de 15-19 años; en el sexo femenino (74 % vs. 67 %). Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. (ver resultados en las Figuras 4.9 y 4.10)

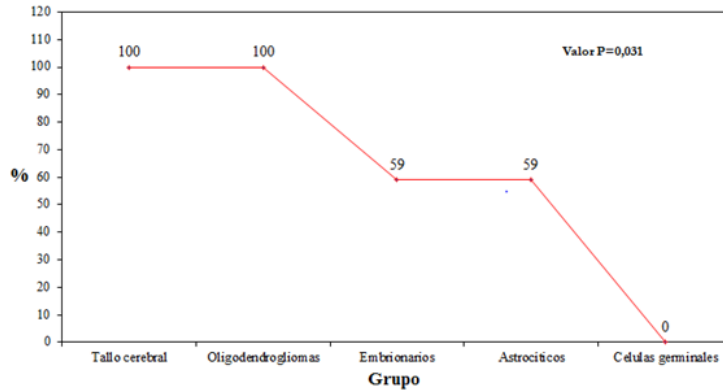


**Figura 4.9:** Letalidad de tumores del SNC niños, según edad, CNR, Managua, 2006-2015



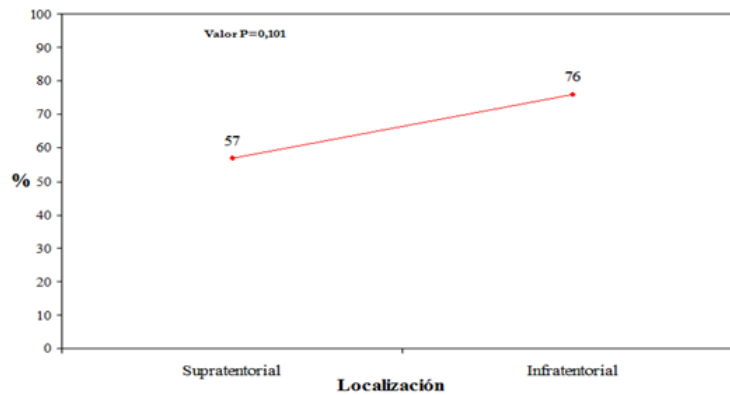
**Figura 4.10:** Letalidad de tumores del SNC niños, según sexo, CNR, Managua, 2006-2015

El grupo de tumores que tuvieron menor letalidad fueron: células germinales (0%), los Astrocíticos y los embrionarios con 59% cada uno. Por otro lado, la letalidad de los tumores del tallo cerebral, oligodendrogliomas fue de 100%. Las diferencias en la letalidad fueron estadísticamente significativas ( $P=0.031$ ) (Figura 4.11).

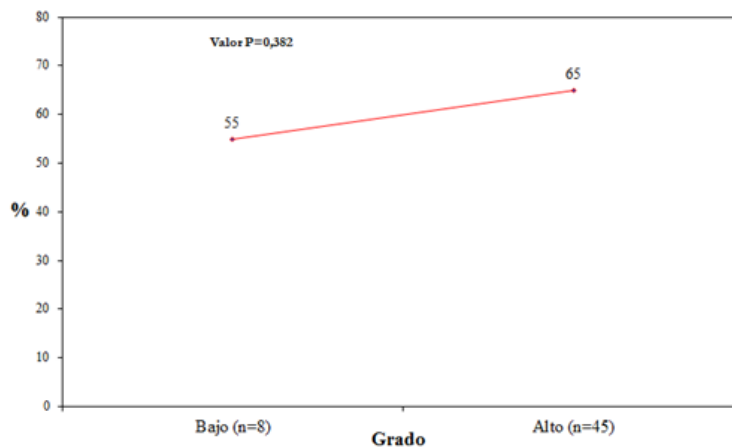


**Figura 4.11:** Letalidad de tumores del NSC en niños, CNR, Managua, 2006-2015

La letalidad fue mayor en aquellos tumores de localización infratentoriales (76% vs. 57%) y en los tumores de alto grado (74% vs. 65%), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. (Figura 4.12 y 4.13).

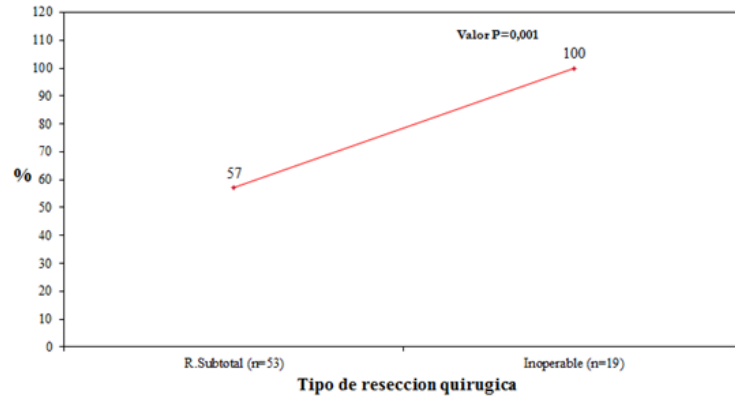


**Figura 4.12:** Letalidad de tumores del SNC en niños según localización del tumor; CNR, Managua, 2006-2015



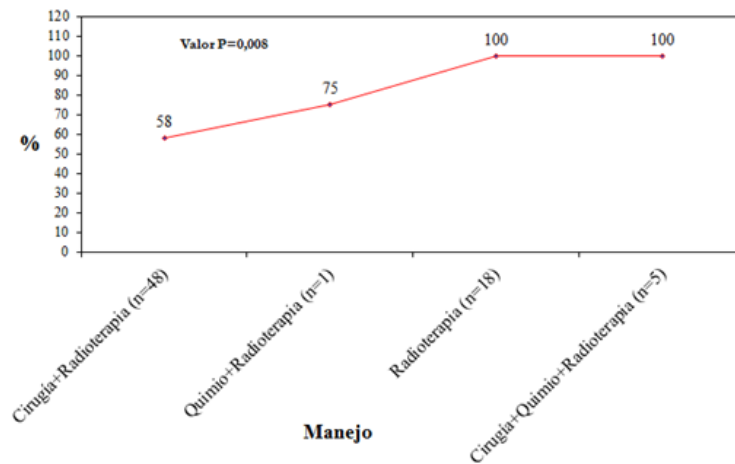
**Figura 4.13:** Letalidad de tumores del SNC en niños según el grado del tumor; CNR, Managua, 2006-2015

La letalidad fue menor en los pacientes sometidos a resección quirúrgica subtotal (57%), mientras que la letalidad en inoperable fue de 100%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P=0.001$ ) (Figura 4.14).

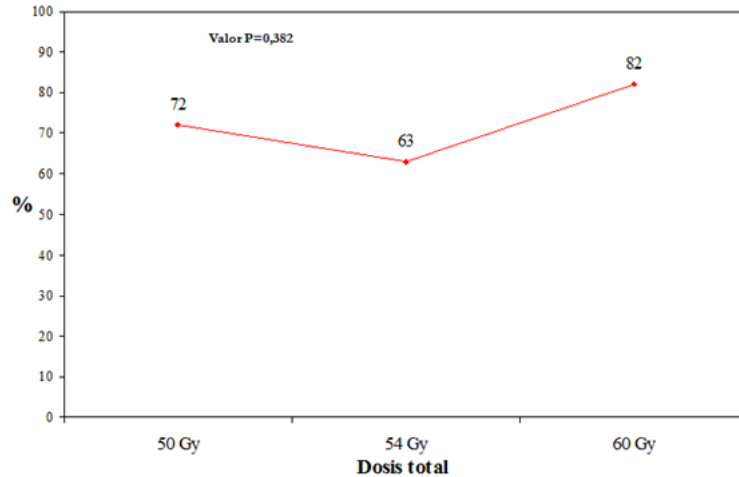


**Figura 4.14:** Letalidad de tumores del SNC según el tipo de resección quirúrgica en niños, CNR, Managua, 2006-2015

La letalidad de los pacientes sometidos a cirugía + radioterapia fue estadísticamente más baja (58%) que el resto de abordajes terapéuticos ( $P=0.008$ ) (Figura 4.15). No se observaron diferencias significativas entre la letalidad según la dosis de radioterapia se observa que hay una ligera diferencia entre los que recibieron 50-54 Gy con respecto a los que recibieron 60Gy ( $P=0.382$ ) (Figura 4.16).



**Figura 4.15:** Letalidad de tumores del SNC según el tipo de manejo en niños, CNR, Managua, 2006-2015



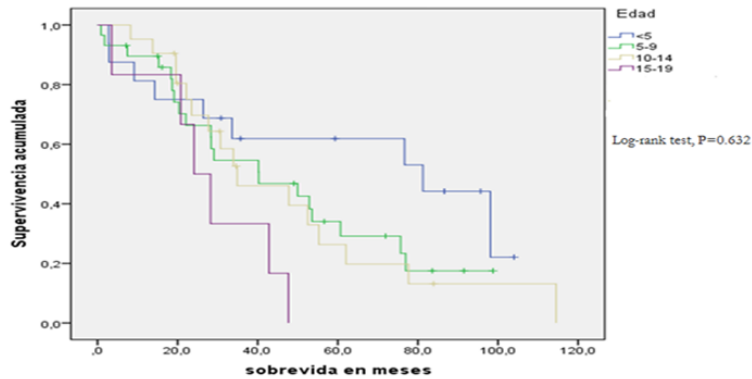
**Figura 4.16:** Letalidad de tumores del SNC según la dosis total de radioterapia en niños, CNR, Managua, 2006-2015

Nuestro estudio se encontró que la mediana de sobrevida a 5 años para los tumores fue la siguiente: Los Oligodendrogliales fue de 54 meses, los Astrocíticos 52.6 meses; para los tumores Embrionarios fue de 44 meses, para los Tumores Germinales 35.4 meses y Tallo cerebral 24 meses con una P: 0.0052. A nivel general los rangos estuvieron entre 1-115 meses con una mediana de 32.5 meses y una media de 41.5 meses. Tabla 8 se presenta el promedio de sobrevida a 5 años según las características del tumor y dosis de la radioterapia. De todas estas variables, las que tuvieron un promedio de sobrevida en meses estadísticamente mayor fueron los tumores de bajo grado. En el resto de variables las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

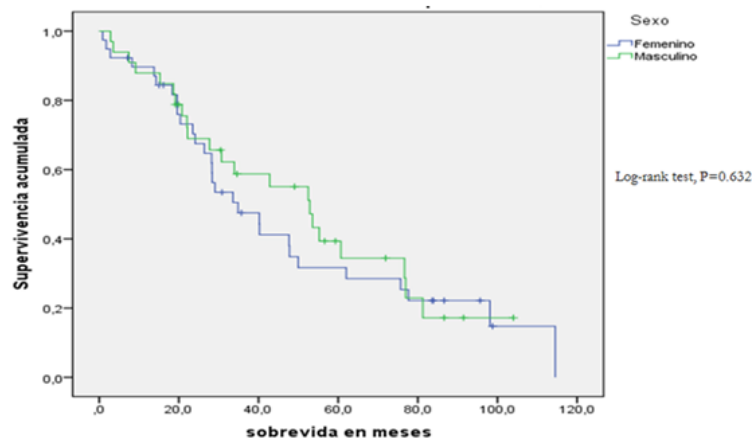
**Tabla 4.8:** Promedio de sobrevida a 5 años (en meses) en niños con tumores del SNC (%)\* por características del tumor, CNR, Managua, 2006-2015.

Características	Media $\pm$ dE	Valor P
<b>Grupo del tumor:</b>		
Astrocíticos	52.6 $\pm$ 33.2	0.052
Embrionarios	42.0 $\pm$ 27.4	
Tallo cerebral	24.0 $\pm$ 20.3	
Oligodendrogliales	53.0 $\pm$ 0.7	
Células germinales	39.4 $\pm$ 0.0	
<b>Localización:</b>		
Infratentorial	46.0 $\pm$ 26.5	0.563
Supratentorial	41.5 $\pm$ 30.7	
<b>Grado del Tumor:*</b>		
Bajo	58.6 $\pm$ 33.7	0.002
Alto	41.2 $\pm$ 24.5	
<b>Dosis de Radioterapia:</b>		
50 Gy	48.2 $\pm$ 30.6	0.520
54 Gy	39.1 $\pm$ 30.0	
60 GY	41.5 $\pm$ 27.0	

Al comparar las curvas de supervivencia de los diversos grupos etáreos y sexo, no se observaron diferencias significativas (Figura 4.17 y 4.18).

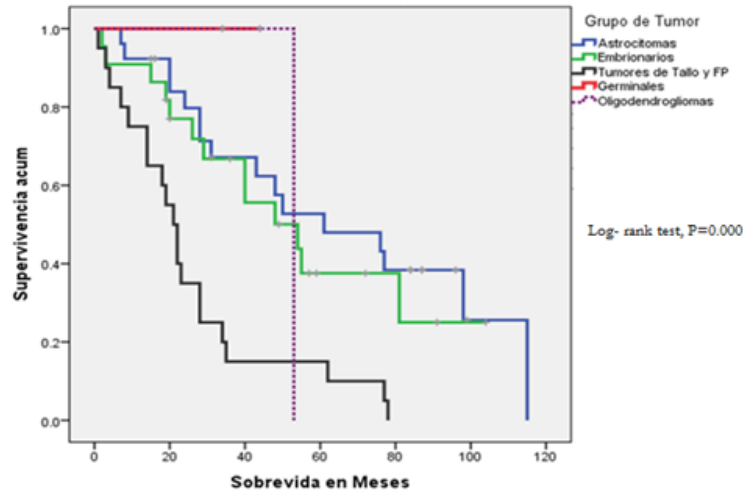


**Figura 4.17:** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de 72 niños con tumores del SNC, según edad, CNR, Managua, 2006-2015



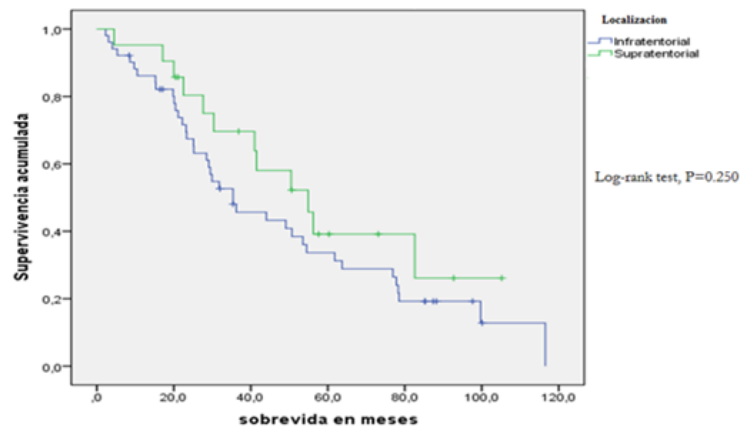
**Figura 4.18:** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de 72 niños con tumores del SNC, según sexo, CNR, Managua, 2006-2015

Los tumores de SNC tuvieron un seguimiento de 2-110 meses, con una media en meses para cada tipo histológico: Los Oligodendrogiales fue de 54 meses, Astrocíticos con una media de 52.6 meses; para los tumores Embrionarios con una media de 44 meses, para los Tumores germinales la media fue 35.4 meses y Tallo cerebral media de 24 meses,  $p:0.0052$ . Figura 4.19. Con respecto al tipo histológico de los tumores se observó una supervivencia estadísticamente superior entre los tumores astrocíticos y embrionarios, y una supervivencia menor en el resto, principalmente tumores del tallo cerebral y oligodendrogliomas (Log-rank test,  $P=0.000$ )

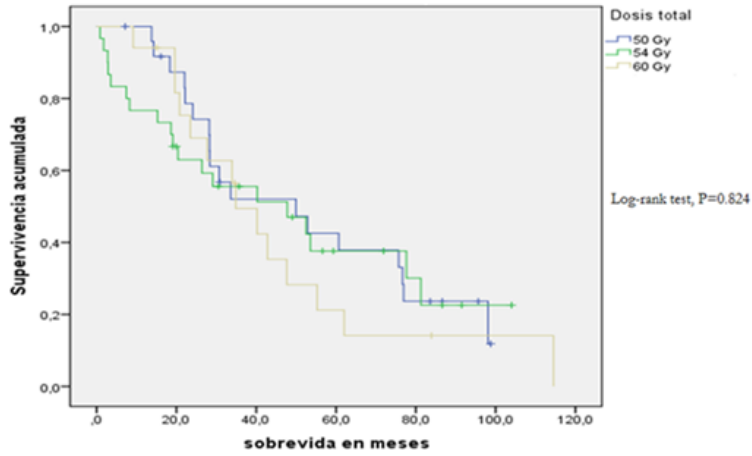


**Figura 4.19:** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de 72 niños con tumores del SNC, según tipo histológico, CNR, Managua, 2006-2015

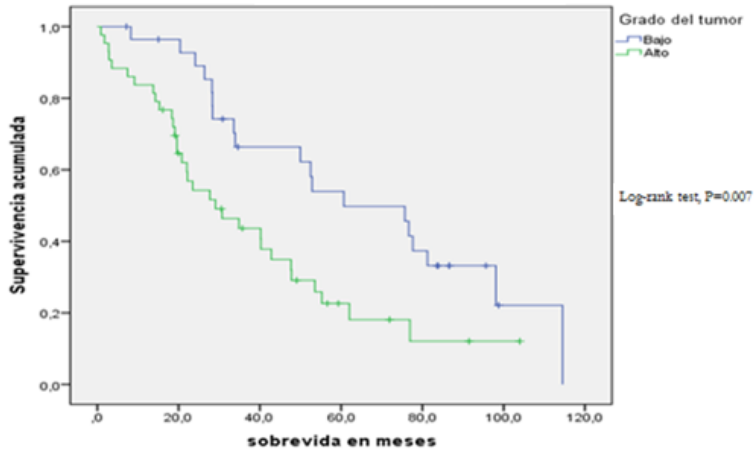
No se observaron diferencias significativas entre la supervivencia según la localización del tumor (Figura 4.20) sin embargo se observa una mejor supervivencia acumulada en los supratentoriales y la dosis de radioterapia (Figura 4.21). Sin embargo, la supervivencia fue estadísticamente superior en aquellos casos con bajo grado del tumor (Log-rank test, P=0.007) (Figura 4.22).



**Figura 4.20:** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de 72 niños con tumores del SNC, según la localización, CNR, Managua, 2006-2015



**Figura 4.21:** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de 72 niños con tumores del SNC, según la dosis total, CNR, Managua, 2006-2015



**Figura 4.22:** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de 72 niños con tumores del SNC, según el grado del tumor, CNR, Managua, 2006-2015



# DISCUSIÓN

Los resultados en el presente estudio demuestran que los tumores primarios del sistema nervioso central en la edad pediátrica, representan el segundo lugar de las neoplasias, estos aportan el 4.8 % de las neoplasias infantiles en el servicio de Hemato-Oncología del HIMJR donde se diagnostican cada año 9 - 10 casos de tumores de SNC ( [8]).

Estos tumores corresponden a un grupo heterogéneo de neoplasias en los cuales el diagnóstico histológico debe establecerse cuidadosamente para el manejo exitoso de este grupo de tumores. Se hizo énfasis en los siguientes aspectos: edad del paciente, sexo, localización más frecuente, tipo histológico y análisis de supervivencia global.

Sexo y edad: En este estudio hubo un predominio del sexo femenino lo cual no se correlaciona con la literatura que reporta que son más frecuentes en el sexo masculino en proporción de 1.2:1) [54]. Con respecto a la edad, la incidencia fue similar a lo reportado por F.Chico – Ponce [20] predominando en el grupo etareo 5-9 años, para tumores Astrocíticos, Embrionarios y Tallo cerebral ( [22], [43]). Se encontró localización infratentorial en el 67 % de los casos , lo cual corresponde a lo encontrado en distintos estudios tales como J. Centeno [29] que describe 44 % localizados en fosa posterior y 28 % en hemisferios cerebrales, P. Bonet [49], encontró una relación similar 57 % infratentoriales frente a 43 % supratentoriales. ( [23], Kuttesch, 2008, Martínez, 2008, [12]; [16], [51], [11]). Con respecto a la distribución geográfica la mayor frecuencia fue la región del pacifico que es la más densamente poblada de Nicaragua con 43 casos que corresponde al 60 % , de estos Managua ocupa el 26 % ;sin embargo observamos que otros departamentos con menos densidad poblacional como los departamentos de León fue el 11 % de casos ,Jinotega 8 % de casos, Nueva Segovia, Matagalpa 7 % respectivamente y Chontales 6 % , lo que pudiera significar que existan mas casos que no podemos diagnosticar ni tratar por falta de recursos técnicos especializados en oncología en estas zonas geográficas .

Al igual que en otras series de tumores pediátricos, se encontró que las neoplasias Astrocíticas

fueron los tumores más frecuentes de SNC .Dentro del grupo de gliomas de bajo grado los astrocitomas pilocíticos fueron los más comunes 6(22%), los cuales fueron tratados con radioterapia la cual está indicada en pacientes con cirugía parcial, con enfermedad progresiva o recurrente. (Laprie et al., 2015). Los principales tipos histológicos del grupo Astrocitomas fue A. difuso (44%) y en el grupo de Tumores Embrionarios predomino el Meduloblastomas (82%), cabe señalar que predominaron los tumores de alto grado 85%, lo que se relaciona con la literatura( [43], Lacayo et al [1]. Los gliomas de alto grado tienen como características ser infiltrativos y expansivos. El tipo histológico se asocia directamente con la supervivencia y aunque, estos son de mal pronóstico, si son susceptibles de resecciones quirúrgicas amplias, pueden observarse mejores resultados. La cirugía constituye el eje principal del tratamiento seguido de radioterapia y quimioterapia. El rol de la radioterapia es indiscutible, todos los estudios publicados en los últimos años han utilizado esta modalidad terapéutica. Con respecto a la quimioterapia no se tienen evidencias sólidas para su uso, sin embargo, es utilizada de rutina en el tratamiento de estos tumores.El diagnóstico de glioma del tallo cerebral fue basado primordialmente en estudios de imágenes. La clasificación histopatológica, de tumores embrionarios en niños sigue siendo controversial.

La clasificación WHO incluye dentro de los Embrionarios Meduloblastoma, PNETS,Ependimoblastoma, Tumor Teratoide Rabdoide Atípico y Pineoblastoma. Los pacientes con meduloblastomas deben ser estadificados basándose en los siguientes criterios: edad del paciente, extensión de la resección quirúrgica y la presencia o no de enfermedad diseminada confirmándose en estudios de neuroimágenes, estudio morfológico y citológico de líquido cefalorraquídeo.

Según estos criterios las categorías de riesgo son las siguientes: El tratamiento inicial en meduloblastomas de riesgo estándar es la cirugía, seguida de radioterapia, la cual debe incluir todo el eje craneoespinal, con o sin quimioterapia. Las dosis son de 5 400 cGy a la fosa posterior y 3 600 cGy a la médula espinal lográndose supervivencias libres de enfermedad a los 5 años entre 50% y 65%. Estudios recientes han incorporado la quimioterapia durante o después de la radioterapia en este grupo de pacientes que han demostrado mejorías de la supervivencia libre de enfermedad hasta un 70% - 85% a los 5 años, por lo cual, en la actualidad estas modalidades terapéuticas constituyen el tratamiento de elección en este grupo de riesgo . Saint-Clair et al. [52], . ( [38], Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification oftumours of the central nervous system. Lyon: IARC; 2007. p. 132–46.).

El tratamiento en pacientes con meduloblastoma de alto riesgo, incluye radioterapia a todo el

eje craneoespinal y quimioterapia, obteniéndose tasas de control de la enfermedad en el orden de 60%. De los 18 pacientes con diagnóstico de meduloblastoma para el momento del seguimiento, 9 pacientes con diagnóstico de alto riesgo fallecieron, los demás permanecen vivos, esto coincide con lo descrito en artículos afines.

Al abordar la modalidad terapéutica empleada, el 75% de los pacientes recibieron terapia multimodal y se evidencio que la más frecuente fue cirugía+radioterapia con un 67% de los casos, seguido por Radioterapia sola 25% de los casos, lo cual es similar por Farinotti M, et al [21], Villegas et al. [62] Cabe destacar que de los 72 pacientes estudiados 74%( 53 casos) fue sometido a algún tipo resección subtotal a ninguno se le practico resección total, el 26% (19 casos) eran inoperables ,esto se explica por la particularidad de las sedes afectadas y las dimensiones del tumor al diagnóstico que imposibilita una cirugía de resección total. Generalmente, por su localización estratégica las maniobras quirúrgicas son de difícil manejo, la obtención de una biopsia no siempre es exitosa. La radioterapia es el tratamiento de elección. El rol de la quimioterapia no está claro, y es generalmente, empleado en estudios de investigación. Menos del 10% de los niños con tumores de tallo cerebral sobreviven a los 2 años. Pocos progresos se han observado en las últimas décadas con las modalidades terapéuticas actuales ( [62]).

En la actualidad las técnicas recomendadas de radioterapia son las de alta precisión las cuales están basadas en la administración de elevadas dosis en los tejidos tumorales y de mínimas dosis en los tejidos sanos utilizando equipos de alta tecnología con lo cual se logra disminuir las complicaciones agudas y tardías con una mayor cobertura tumoral como lo son la radioterapia conformada RTC3 donde se administran altas dosis de radiación al volumen clínico con una caída brusca de dosis a los tejidos sanos y la radioterapia de intensidad modulada RTIM donde el haz de rayos es subdividido en bandas a las cuales se les puede administrar distintas intensidades de dosis lográndose una distribución óptima . La RTIM tiene ciertas ventajas sobre la conformada sobre todo cuando el objetivo es la preservación del aparato óptico, la hipófisis, hipotálamo y la cóclea por lo cual la elección de la técnica depende de la localización del tumor. ( [45]). Otras técnicas utilizadas son la radiocirugía y la radioterapia esterotáctica fraccionada. En este estudio, los pacientes se beneficiaron de técnicas de radioterapia de alta tecnología como son la conformada con planificación en 3D, de RTIM, radiocirugía y radioterapia estereotáctica fraccionada [52].

En el manejo radioterapéutico predominaron la dosis de 54 Gy con 42%, tipo de planificación 2D con 90%, tipo de fraccionamiento 2 Gy con 89%, [44], [32]. La oportunidad en general del

inicio de RT fue desde su ingreso al CNR fue menor de 1 mes, con 51 % (37casos) y la duración del tratamiento 6 semanas 97 % (70 casos), dado a las particularidades del paciente, protecciones especializadas y técnicas complejas (cráneo espinal).Las complicaciones agudas encontradas en este estudio son comparables a las observadas internacionalmente.

En nuestro estudio se encontró a nivel general que los rangos estuvieron entre 1-115 meses con una mediana de 32.5 meses y una media de 41.5 meses, de los cuales la mediana de sobrevivida a 5 años para los tumores fue la siguiente: Los Oligodendrogliales fue de 53 meses, los Astrocíticos 52.6 meses; para los tumores Embrionarios fue de 42 meses, para los Tumores Germinales 39. 4 meses y Tallo cerebral 24 meses con una P: 0.0052 estadísticamente significativa con supervivencias comparables a los estudios internacionales. La letalidad global fue de 71 %, pero fue mayor en niñas, la edad es un factor muy importante a tener en cuenta, puesto que existen factores fisiológicos, vinculados con esta, que determinan la respuesta al tratamiento de los pacientes afectados, los resultados obtenidos en esta investigación reflejan que los pacientes de mayor edad más edad presentaron mayor mortalidad, localización infratentorial, alto grado y dosis de radioterapia pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La letalidad fue estadísticamente menor en tumores astrocíticos, embrionarios y de células germinales, que en el resto tumores; en pacientes sometidos a cirugía+radioterapia, resección quirúrgica subtotal y con mayor duración de radioterapia.

Las variables que influyeron significativamente en la mayor supervivencia de los niños con tumores del SNC fueron el tipo histológico (astrocíticos y embrionarios) y el grado del tumor (bajo). El tipo de tumor en el sistema nervioso central es determinante en la supervivencia, relacionado con la biología del tejido neoplásico En esta estudio, a pesar de que todos sus integrantes recibieron la mayoría tratamiento multimodal (cirugía, radioterapia y quimioterapia de acuerdo con los protocolos terapéuticos para cada tipo de tumor) la evolución y supervivencia dependieron de las características tisulares específicas.

# CONCLUSIONES

1. La mayoría de casos eran niñas, grupo etáreo de 5-9 años (40 %) la mediana de 8.0 años y las edades extremas fueron 2 y 19 años y un ligero predominio del sexo femenino (54 % vs. 46 %) y originarios de Managua 19 casos representando el 26 %.
2. Los principales grupos de tumores del SNC que predominaron fueron: los tumores Astrocíticos 27 casos (principalmente A. difusos 12 casos (44 %) y A. pilocíticos 6 casos (22 %), T Embrionarios (principalmente Meduloblastoma 18 casos (82 %) y del tallo cerebral con 19 casos .
3. El 67 % (48) de los tumores eran Infratentoriales y 85 % de alto grado.
4. Los principales abordajes terapéuticos fueron Cirugía+Radioterapia 67 % y sólo radioterapia 25 %. En el manejo radioterapéutico predominaron la dosis de 54 Gy con 42 %, tipo de planificación 2D con 90 %, tipo de fraccionamiento 2 Gy con 89 %, duración entre el ingreso al CNR e inicio de tratamiento fue menor de 4 semanas 90 % (65) y la duración del tratamiento 6 semanas 97 % (70 casos). La tasa de complicaciones asociadas fue de 35 %.  
  
La letalidad global fue de 71 %, pero fue mayor en niñas, de mayor edad, localización infratentorial, alto grado y dosis de radioterapia pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
5. La letalidad fue estadísticamente menor en tumores Astrocíticos, Embrionarios y de células germinales, que en el resto tumores; en pacientes sometidos a Cirugía+Radioterapia, resección quirúrgica subtotal y con mayor duración de radioterapia.
6. Las variables que influyeron significativamente en la mayor supervivencia de los niños con tumores del SNC fueron el tipo histológico (Astrocíticos y Embrionarios) y el grado del tumor (bajo).

7. El tratamiento de cada niño debe abordarse con intención curativa y las posibles secuelas a largo plazo de estos tratamientos deben ser considerados antes de iniciar la terapia. La selección de las modalidades de tratamiento apropiadas solo puede ocurrir si el diagnóstico es correcto y la etapa de la enfermedad se determina con precisión. Los avances en el tratamiento de los tumores cerebrales en la edad pediátrica han permitido que estos pacientes puedan estar vivos 5 años o más después de su diagnóstico y en algunos casos se consideran curados.
8. Los niños con tumores cerebrales representan un reto terapéutico importante que requiere de la coordinación de especialistas pediátricos de neurocirugía, neurología, rehabilitación, neuropatología, radioterapeuta oncólogo, oncólogo pediatra, neurooncólogo, neuroradiólogo, endocrinólogo y psicólogo, que tengan experiencia en el cuidado de los pacientes con esta enfermedad.
9. Para la mayoría de los tumores cerebrales infantiles, el régimen de tratamiento óptimo no ha sido determinado. La causa de la mayoría de los tumores cerebrales en la infancia sigue siendo desconocida. Mientras mejor sean analizados estos tumores, de mejor manera podrán ser identificados y tratados. De este análisis se concluye, primeramente, que las estadísticas del HIMJR son semejantes a las publicadas en otros centros hospitalarios. Secundariamente, se observaron diferencias en cuanto a forma de presentación y diagnóstico, y se notó que aún no se tiene una óptima capacidad para la captación y el diagnóstico tempranos de los tumores intracraneanos en nuestro medio; éstos generalmente nos llegan voluminosos y tardíamente. En tercer lugar, actualmente los grandes avances de la medicina y la cirugía permiten identificar los diferentes tipos de tumor y su adscripción a un método de tratamiento o a otro. Esperamos que eventualmente mejoren tanto el pronóstico como las perspectivas de vida para nuestros pacientes, con la elevación del nivel de las condiciones de alimentación, vivienda y educación en el país. Finalmente podemos concluir que los resultados de este trabajo son comparables a los publicados en la literatura internacional.

# RECOMENDACIONES

- I. Realizar campañas de educación a nivel de las unidades primarias y hospitales regionales sobre los signos de alarma de tumores cerebrales para realizar diagnóstico precoz y la referencia oportuna de los pacientes afectados con esta patología.
- II. Integrar un equipo multidisciplinario incluyendo neurocirujanos, patólogos , oncólogo pediatra y radioterapeuta con el fin de lograr un adecuado diagnóstico y tratamiento.
- III. Promover un adecuado registro de casos, así mismo la permanencia de los expedientes de los pacientes para la realización de estudios que permiten evaluar su abordaje y tratamiento.
- IV. Promover la capacitación de los recursos involucrados en el diagnóstico y tratamiento de los tumores cerebrales pediátricos, neurocirujano, radioterapeuta, radiólogo y patólogo) para fortalecer el diagnóstico así como equipamiento de técnicas en patología y equipamiento Neuroquirúrgico, Radioterapia y drogas oncológicas para garantizar un mejor tratamiento a los pacientes.
- V. La selección de las modalidades de tratamiento apropiada en estos pacientes deben simularse y planificarse en 3D.
- VI. Protocolizar el manejo multidisciplinario y así garantizar el seguimiento necesario con múltiples disciplinas (oftalmólogo, fisiatra, endocrinólogo, psicólogo infantil) para las complicaciones crónicas.

# LIMITACIONES

Acceso a Radioterapia es limitada

Grupo de tumor más frecuente, según clasificación tumoral y grado de diferenciación son de pronósticos desfavorables.

La mayoría de los niños se les hizo resección subtotal.

Debido a los sistemas de planificación en ese momento la mayoría eran 2D completamente seguros que deben tratarse con técnicas avanzadas.

Es importante homogenizar la dosis de Radioterapia.

La oportunidad de tratamiento de Radioterapia desde la llegada al CNR y duración del mismo estuvo estándar a lo encontrado en la literatura internacional.

El seguimiento es fundamental para valorar las complicaciones tardías. No tenemos como corroborar toxicidad crónica.

**Actualmente.**

La explicación de esto se atribuye a la prioridad del MINSA y del gobierno del componente materno infantil.

Durante las últimas décadas ha habido un aumento notable de casos de cáncer en los niños con una alta mortalidad, es por eso que la vigilancia, detección y manejo oportuno del cáncer en la niñez es la piedra angular para combatir este problema.



# Bibliografía

- [1] A. LACAYO MOLINA. Comportamiento clínico-epidemiológico de Tumores del Sistema Nervioso Central en niños atendidos en el servicio de MIMJR. 2001-2009.
- [2] AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. *Tumor del sistema nervioso central - cáncer infantil: Factores de riesgo. ASCO. Disponible en: [www.cancer.net](http://www.cancer.net) (2016).*
- [3] ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA. *Disponible en: (<http://www.siop-online.org/>) (2015).*
- [4] ALVARADO BERNAL Y COL. *Neoplasias astrocíticas en la edad pediátrica : Casuística del Hospital Patología 2009;47(4):327-30.*
- [5] AMERICAN CANCER SOCIETY. *Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015.*
- [6] ANDERSEN AP. *Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. Acta Radiol Radiat Phys Biol.17:475. (1978).*
- [7] *Base de datos del Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de Nicaragua , Manuel de Jesus Rivera . 13-03-15*
- [8] BÁEZ F, PILLON M, MANFREDINI L, ET AL. *Treatment of pediatric non-Hodgkin lymphomas in a country with limited resources: results of the first national protocol in Nicaragua. Pediatr Blood Cancer. 2008;50:148–152.*
- [9] BAEZ F, FOSSATI BELLANI F, OCAMPO E, ET AL. *Treatment of childhood Wilms' tumor without radiotherapy in Nicaragua. Annals of Oncology 2002; 13: 944–948.*
- [10] BHATIA S, ET AL. (Review). *Collaborative Research in Childhood Cancer Survivorship: The Current Landscape. J Clin Oncol 33 (27):3055-3064.*

- [11] BLISSITT PA. *Care of the pediatric patient with a brain tumor. AANN Clinical Practice Guideline Series. Chicago, IL: American Association of Neuroscience Nurses. 2014.*
- [12] BONDY, M. L., SCHEURER, M. E., MALMER, B., ET AL. *Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer, 113(Suppl. 7), 1953–1968. (2008).*
- [13] CANELA A, MONGE L. *Como hacer "paso a paso" análisis de supervivencia con SPSS para Windows. 2007. Disponible en: [http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/SuperviKM\\_1r.pdf](http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/SuperviKM_1r.pdf)*
- [14] CASTRO JR, SAUNDERS WM, AUSTIN-SEYMOUR MM, ET AL. *A phase I-II trial of heavy charged particle irradiation of malignant glioma of the brain: A Northern California Oncology Group Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys;11:1795.(2005).*
- [15] CURRAN WJ, SCOTT CB, WEINSTAIN AS, ET AL. *Survival comparison of radiosurgery-eligible and -ineligible malignant glioma patients treated with hyperfractionated radiation therapy and carmustine: A report of Radiation Oncology Group 83-02. J Clin oncol;11:857.(1993).*
- [16] DOLECEK, T. A., PROPP, J. M., STROUP, N. E., & KRUCHKO, C. *CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. Neuro-Oncology, 14(Suppl 5), v1–v49. (2012).*
- [17] EDWARD C. HALPERIN ET AL. *Pediatric radiation oncology 5<sup>th</sup> ed.*
- [18] E. REYNA ET AL. *Diagnostico clínico e histopatológico de tumores de Sistema Nervioso Central .Revista Neurologia, Neurocirugia y Psiquiatria 2005; 38(1).Ene-Mar:20-24.[www.imbiomed.com.mx/articulos.php](http://www.imbiomed.com.mx/articulos.php) 20-03-10*
- [19] F. BRACHO ET AL. *Presentacion clínica y latencia en el diagnostico de tumores del SNC en niños. Rev chil.pediatrica 2010 Julio;75(4):327-332 [www.scielo.cl/php](http://www.scielo.cl/php) 20-03-2010.*
- [20] F. CHICO-PONCE ET AL. *Tumores intracraneanos del niño.Bol Med Hosp Infant Mex 2006; 63(6):367-381 [www.medigraphic.com/pdf/bmhim/hi-2006/hi066c.pdf](http://www.medigraphic.com/pdf/bmhim/hi-2006/hi066c.pdf) 20-03-10.*
- [21] FARINOTTI M, ET AL. *Incidence and survival of childhood CNS tumours in the Region of Lombardy, Italy. Brain (1998), 121, 1429–1436.*
- [22] FIGUEROA JF, HUERTA AM. *Experiencia con radioterapia en el manejo de tumores del sistema nervioso central en niños. Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 2000; 46 (2).*

- [23] FISHER J. L.,SCHWARTZBAUM J. A.,WRENSCH M. AND WIEMELS J. *Epidemiology of Brain Tumors. Neurol Clin* 2007 (25):867-890
- [24] F. VILLAREJO ORTEGA, A. ARANSAY. Tumores cerebrales en niños.Servicio de Neurocirugía del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. 2016.
- [25] GLOBOCAN Disponible from: <http://globocan.iarc.fr>. (2008).
- [26] HOWARD SC, METZGER ML, WILIMAS JA, ET AL *Childhood cancer epidemiology in low-income countries. Cancer.* 2008; 112(3):461–72.
- [27] INSTITUTO NACIONAL DE CÁNCER. *Estadísticas de cáncer. 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>*
- [28] I.QADDUMI,ET AL. *Outcome and prognostic features in pediatric gliomas .Cancer* 2009;115:5761-70. [www.ncbi.nlm.nih/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih/pubmed).
- [29] J.CENTENO. *Comportamiento Clínico-Epidemiológico de los Tumores de SNC en niños menores de 15 años atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Manuel de Jesus Rivera en el periodo 2001-2004. [https://www.minsa.gob.pe/bns/monografias /pedit.html](https://www.minsa.gob.pe/bns/monografias/pedit.html).20/03/2010.*
- [30] J.F COSERRIA Y COL. *Clinica de presentación de los tumores de SNC en función a la edad. An pediatric (Barc)*2007;66(2):115-20.
- [31] J MUÑOZ ET AL. *Experiencia en el manejo de Meduloblastoma en el servicio de Neurocirugia Pediatrica del Hospital General del Centro Medico Naciona La raza.Arch.Neurocien.(Mex,DF) Mexico* V.10 n.3 2010.
- [32] KARIM AB, MAAT B, HATLEVOLL R, MENTEN J, RUTTEN EH, THOMAS DG, ET AL. *A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. Int J Radiat Oncol Biol Phys;*36:549-56. (1996).
- [33] KOOT RW, MAAROUF M, HULSHOF MC, ET AL *Brachytherapy: Results of two different therapy strategies for patients with primary glioblastoma multiforme. Cancer;* 88:2796. (2000).
- [34] KUTTESCH. *The impact of specific treatment patterns on survival for children with low and high grade gliomas: analysis of the 1973–2002 SEER data.* 2008.

- [35] LAPERRIERE NJ, LEUNG PM, MCKENZIE S, ET AL. *Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys*;41:1005. (1998).
- [36] LAPRIE A, ET AL. *Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. Cancer Radiother* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2015.05.028>.
- [37] LEVIN VA, LEIBEL SA, GUTIN PH. *Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2100-2160.*
- [38] LOUIS, D.N., ET AL. *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathologica, 114(2), 97–109. (2007).*
- [39] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, ET AL. *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer; Acta Neuropathol 2016; 131: 803-820.*
- [40] MACERA G; BAEZ F, BIONDI A, ET AL. North-South twinning in paediatric haemato-oncology: the Mascota programme, Nicaragua. *Lancet* 1998; 352:1923-26.
- [41] M.ARGUELLO. *Comportamiento Clínico y epidemiológico de las enfermedades neoplásicas malignas en niños menores de 15 años atendidos en los Hospitales Manuel de Jesús Rivera y Antonio Lenin Fonseca en el periodo 1996-1999.*
- [42] MARTÍNEZ M. *Tumores cerebrales infantiles: diagnóstico y semiología neurológica. Asociación Española de Pediatría. España. 2008.*
- [43] MERCHANT TE, POLLACK IF, LOEFFLER JS. *Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. Semin Radiat Oncol. 2010 January ; 20(1): 58–66. doi:10.1016/j.semradonc.2009.09.005.*
- [44] MEHTA MP, BRUCKER JC, SAWAYA R AND CANNON G. *En: De Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds), Cancer, principles and practise of oncology, (1982-1984). Philadelphia: Wolters Kluwer. (2008).*

- [45] NARAYANA A, YAMADA J, BERRY S, ET AL. *Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. Int Radiat Oncol Biol Phys*; 64:892. (2006).
- [46] OMS & OPS. *Cáncer en la niñez. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12218%3Achildhood-cancer&catid=3401%3Apediatric-cancer&Itemid=40601&lang=es&Itemid=42041](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12218%3Achildhood-cancer&catid=3401%3Apediatric-cancer&Itemid=40601&lang=es&Itemid=42041)* (2015).
- [47] ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *El cáncer infantil en las Américas. 2008. Disponible en: [www.paho.org/cancer](http://www.paho.org/cancer)*
- [48] ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Washington, DC : OPS, 2014.*
- [49] P.BONET ET AL. *El cancer infantil de Sistema Nervioso Central en España.Incidencia y Supervivencia .Datos de Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP).Valencia : Universidad deValencia 2006. [www.rticc.cicancer.org/i/monografía.pdf](http://www.rticc.cicancer.org/i/monografía.pdf) 20-03-10*
- [50] PFISTER, S., ET AL. *Histology and molecular pathology of pediatric brain tumors. Journal of Child Neurology, 24(11), 1375–1386.(2009).*
- [51] ROSEMBERG, S., & FUJIWARA, D. (2005) *Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: A report of 1,195 cases from a single institution. Child's Nervous System, 21(11), 940–944.*
- [52] ST CLAIR WH1, ADAMS JA, *Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma.*
- [53] S. E. COMBS, I BURKHOLDER, L EDLER, ET AL. *Randomised phase I/II study to evaluate carbon ion radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with recurrent or progressive gliomas : the CINDERELLA trial.BMC Cancer 10,553 (2010)*
- [54] SMITH MA, SEIBEL NL. *Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century 2010.*
- [55] SIERRA G. *Tumores del sistema nervioso central en niños. Presentación durante un periodo de 5 años en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia: Universidad Industrial de Santander. Tesis (Especialidad Pediatría). 2006.*

- [56] SELKER RG, SHAPIRO WR, BURGER P, ET AL. *The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. Neurosurgery; 51:343. (2002).*
- [57] SNEED PK, LAMBORN KR, LARSON DA, ET AL. *Demonstration of brachytherapy boost dose-response relationships in glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys;35:37. (1996).*
- [58] SOUHAMI L, SEIFERHELD MD, BRACHMAN D, ET AL. *Randomized comparison of estereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. Int J Radiat Oncol Biol Pys;60:853. (2004).*
- [59] STUPP R, MASON WP, VAN DEN BENT MJ, ET AL. *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med;352:987. (2005).*
- [60] TSAO MN, MEHTA MP, WHELAN TJ, ET AL. *The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. In J Radiat Oncol Phys;63:47(2005).*
- [61] VALSECCHI MG, TOGNONI G, BONILLA M, ET AL. *Monza's International School of Paediatric Hematology-Oncology. Clinical epidemiology of childhood cancer in Central America and Caribbean countries. Annals of Oncology 2004; 15: 680–685.*
- [62] VILLEGAS MG, RUÍZ FE, URDANETA N, GUTIÉRREZ E, ET AL. *Tumores cerebrales pediátricos experiencia de 10 años. Rev Venez Oncol 2013; 25(2): 85-97.*
- [63] WHITE Y, CASTLE VP, HAIG A. *Pediatric Oncology in Developing Countries: Challenges and Solutions. J Pediatr 2013 Jun;162(6):1090-1.3*

## Capítulo 5

# ANEXO

### 5.1. Ficha de recolección de la Información

- Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_
- Expediente: \_\_\_\_\_
- Edad: \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_
- Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha Dx Clínico: \_\_\_\_\_ Radiológico: \_\_\_\_\_ Patológico: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ Área Afectada: \_\_\_\_\_
- Sitio Anatómico de localización tumoral: Infratentorial: \_\_\_\_\_ Supratentorial: \_\_\_\_\_
- Diagnóstico Histopatológico: \_\_\_\_\_ Diagnóstico Clínico: \_\_\_\_\_
- Clasificación en Grados según OMS: 1- I \_\_\_\_\_ 2- II \_\_\_\_\_ 3- III \_\_\_\_\_ 4- IV \_\_\_\_\_
- Tipo de Resección Quirúrgica: Resección subtotal: \_\_\_\_\_ No operable: \_\_\_\_\_
- Signos y Síntomas más Comunes presentados antes Diagnostico: 1- Cefalea \_\_\_\_\_ 2-  
Vomitos \_\_\_\_\_ 3- Convulsiones \_\_\_\_\_ 4- Vértigo \_\_\_\_\_ 5- Hemiparesias \_\_\_\_\_  
6- Ataxia. \_\_\_\_\_ 7- Parestesias \_\_\_\_\_ 8- Fiebre \_\_\_\_\_ Eventos: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Recibió Quimioterapia: \_\_\_\_\_
- Fecha Referencia de Hospital - Primera Consulta en CNR:

- Fecha Primera consulta en CNR – Planificación:\_\_\_\_\_ Simulación:\_\_\_\_\_ Año:\_\_\_\_\_ Fecha Inicio RT Terminación RT:\_\_\_\_\_ Total de días:\_\_\_\_\_ Área Irradiada:\_\_\_\_\_ Numero de campos: compleja(2 campos)\_\_\_\_\_ Súper compleja (3y 4 campos con un Gap):\_\_\_\_\_Especializada (4 campos o mas /y o más de un Gap)\_\_\_\_\_ Cráneo Espinal refuerzo\_\_\_\_\_ Dosis Total:\_\_\_\_\_ 2D:\_\_\_\_\_ 3D\_\_\_\_\_ Tipo de Planificación: Curativo\_\_\_\_\_ Paliativo\_\_\_\_\_
- QT Concomitante : \_\_\_\_\_ Neo adyuvante Rt : \_\_\_\_\_ Ady Rt: \_\_\_\_\_
- Tipo de fraccionamiento: Convencional:\_\_\_\_\_ 1.5Gy\_\_\_\_\_ 1.8Gy\_\_\_\_\_ 2 GY \_\_\_\_\_
- Dosis Total: \_\_\_\_\_Técnica:\_\_\_\_\_ Posición : \_\_\_\_\_ Bolus: \_\_\_\_\_
- Tipo de inmovilización:\_\_\_\_\_ Contorno\_\_\_\_\_ tatuaje\_\_\_\_\_
- Fecha de Recibido CNR:\_\_\_\_\_ Fecha inicio RT Fecha finalización RT \_\_\_\_\_
- Área Irradiada : \_\_\_\_\_Complicaciones Agudas Post RT \_\_\_\_\_ Grado Complicación\_\_\_\_\_ Fecha del ultimo\_\_\_\_\_ Ultimo Status:\_\_\_\_\_
- Observaciones: \_\_\_\_\_ Número de teléfono: \_\_\_\_\_