



SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores pronósticos en pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado manejados con radioterapia: experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

María Fátima Chilaca-Rosas^{1,2,*}, Heynar de Jesús Pérez-Villanueva^{2,3},
Noé Trinidad-Hernández^{2,4}, Juan Carlos Heredia-Gutiérrez⁵ y Héctor Urueta-Cuéllar⁶

¹Departamento de Radioterapia Pediátrica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI; ²Departamento de Radioterapia Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez; ³Departamento de Radioterapia, Hospital General de México Eduardo Liceaga; ⁴Departamento de Medicina Radioterápica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI; ⁵Departamento de Radioterapia, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI; ⁶Departamento de Genética, Hospital General de México Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Recibido el 5 de enero de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
Disponibile en Internet el 14 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Glioma de alto grado;
Resección quirúrgica;
Radioterapia
conformal;
Pediatria

Resumen **Introducción:** Los gliomas de alto grado (GAG) ocupan el 15-20% de los tumores intracraneales en la población pediátrica y generalmente tienen un pobre pronóstico para la supervivencia global (SG). **Objetivo:** Obtener los factores pronósticos en términos de SG y control local (CL) en pacientes con diagnóstico de GAG intracraneales manejados con radioterapia conformal. **Pacientes y metodología:** El presente estudio retrospectivo valoró a todos los pacientes con diagnóstico de GAG tratados con radioterapia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), en el periodo comprendido entre 2008 y 2013, mediante la revisión de expedientes clínicos, expedientes de imagen y planes de tratamiento. **Resultados:** Los pacientes analizados (n = 18) presentaron una mediana de edad de cinco años. La localización más frecuente fue la infratentorial. Las histologías encontradas fueron: glioblastoma multiforme (GBM) y astrocitoma anaplásico (AA). El 44.4% de los pacientes analizados recibieron manejo quirúrgico por la localización de la lesión y su estado funcional. Todos los pacientes recibieron radioterapia con dosis total > 54 Gy con o sin quimioterapia. El CL fue del 94.4% y la mediana de SG, de 13 meses. En relación con el manejo quirúrgico para la resección tumoral máxima, la resección tumoral subtotal y ninguna resección, la SG a cinco años fue del 100, el 50 y el 36% respectivamente (p = 0.04). Los pacientes presentaron una mejoría de la SG con la dosis total > 54 Gy y fraccionamiento convencional de radioterapia. **Conclusión:** En el presente estudio se encontraron los siguientes factores pronósticos en la SG de los pacientes pediátricos con diagnóstico de GAG intracraneales: la resección quirúrgica máxima y el manejo con radioterapia externa convencional con dosis > 54 Gy. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

*E-mail para correspondencia: fatychro@hotmail.com (M.F. Chilaca-Rosas)

doi:10.24875/j.gamo.17000025

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central representan el tercer lugar de incidencia de todos los tumores sólidos en la edad pediátrica, con una tasa de 29.7 casos por millón. Los astrocitomas son el subgrupo de tumores más frecuentes de los gliomas y representan el 40-50% de los tumores intracraneales de la población pediátrica. El grupo de alto grado está constituido por AA (con o sin componente oligodendrogial) y GBM¹. Los astrocitomas o GAG son poco frecuentes en la población pediátrica (ocupan el 15-20% de los tumores intracraneales).

No se ha logrado determinar la etiología del GAG, pero se conocen factores asociados a la carcinogénesis del GAG, como la exposición a la radiación ionizante, así como sus características genéticas, moleculares, histológicas, clínicas y terapéuticas, que incluso se han evidenciado como factores pronósticos de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y SG²⁻⁴.

La clínica del GAG en general se encuentra relacionada con su localización, como en el caso del área supratentorial, donde generalmente puede ocasionar la compresión u obstrucción del sistema ventricular provocando hidrocefalia y generalmente datos de hipertensión intracraneana como cefalea, náusea o vómito. La presencia de disfasia, hemiparesia y crisis convulsivas tónicas clónicas con focalización de acuerdo al sitio del primario se ha correlacionado con el grado de progresión rápida confirmando mal pronóstico en términos de SG; en el caso de la localización infratentorial, hay mayor relación con la afección de la fosa posterior, el mutismo cerebelar y la afección o disfunción de vértigo posicional, y también se pueden presentar datos relacionados con hidrocefalia e hipertensión intracraneana^{4,5}. El estudio con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica es la resonancia magnética con contraste. La valoración adecuada debe realizarse al menos con secuencias potenciadas en T1 con y sin contraste como lesiones con componente sólido heterogéneo con bordes irregulares con reforzamiento, tras la aplicación del medio de contraste, y áreas de necrosis y calcificaciones de predominio central, así como en la reconstrucción potenciada en T2/FLAIR, para valorar en este último caso el edema. En caso de disponibilidad del recurso de la resonancia magnética multiparamétrica, se debe solicitar la resonancia funcional con espectroscopia, perfusión y difusión para un mejor diagnóstico de la actividad tumoral por imagen⁶⁻⁸.

El tratamiento estándar inicial en el GAG es multimodal, y la cirugía extensa o resección total gruesa (RTG) es la piedra angular en cualquier edad. En los niños mayores de tres años, se complementará con el manejo adyuvante de radioterapia convencional a dosis no mayores de 60 Gy y/o quimioterapia⁸⁻¹². Hay que valorar la toxicidad tardía como las alteraciones neurocognitivas y neuroendocrinas y las vasculopatías al ofrecer los tratamientos¹³.

Aún es controversial el papel de la quimioterapia adyuvante en los pacientes mayores de tres años, debido a que su aplicación se ha relacionado con una mejora en el pronóstico en términos de SLE, pero no de SG, o bien porque ésta incrementa modestamente, como se ha valorado en reportes del Grupo Pediátrico de Cáncer con el esquema a base de lomustina, vincristina y prednisona¹⁴.

Sin embargo, en el paciente pediátrico existe evidencia controversial con el manejo de temozolamida concomitante

con radioterapia, que se ha valorado en pacientes pediátricos sin ningún beneficio en términos de SLE o SG¹⁵⁻¹⁷, así como, en pacientes con GAG recurrentes, con el esquema prolongado de 90 mg/m² por 21 días durante cuatro semanas, sin beneficio en la SG, del estudio en fase II de Nicholson, et al.¹⁸, en contraposición con los estudios en que se reporta el impacto en el CL, la SLE y la SG, como en el de Stupp, et al.¹⁹, en el cual la mayoría de la población estuvo constituida por adultos.

En los pacientes menores de tres años, de forma posterior al tratamiento quirúrgico, la radioterapia se reserva sólo en casos necesarios, como cuando se produce una progresión de la enfermedad o un control inadecuado con quimioterapia, debido a la morbilidad tardía que puede conferir la radioterapia. Y en caso de poder postergar la radioterapia adyuvante, el manejo se debe realizar con quimioterapia con esquemas basados en lomustina, vincristina, prednisona, ifosfamida, carboplatino y etopósido^{20,21}.

El principal objetivo del presente estudio fue valorar los factores pronósticos y su impacto en términos de CL y SG en pacientes con diagnóstico de GAG con manejo multimodal en el HIMFG.

Objetivo principal

Evaluar los factores pronósticos en términos de SG y CL en pacientes con diagnóstico de GAG manejados con radioterapia externa en el HIMFG.

Objetivos secundarios

Identificar los factores pronósticos en relación con las características de la neoplasia en términos de localización, así como el impacto del manejo multimodal en el CL y la SG.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio observacional y retrospectivo valoró a todos los pacientes con diagnóstico de GAG en el periodo comprendido entre 2008 y 2013 en el Servicio de Radioterapia Pediátrica del HIMFG. Los pacientes que se analizaron fueron los que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de 0-17 años.
- Pacientes con diagnóstico histológico y/o de imagen de GAG (en caso de localización en el tallo cerebral) sin importar la localización.
- Pacientes con Lansky del 100-60%.
- Pacientes con diagnóstico de GAG que hubieran recibido manejo de radioterapia externa y/o quimioterapia con esquema a base de ifosfamida-carboplatino-etopósido (ICE) y/o temozolamida de forma concomitante y/o adyuvante.

Se consideraron criterios de exclusión los siguientes:

- Pacientes con concurrencia o antecedentes de malignidad en los cinco años previos (excepto lesiones benignas o en relación con síndromes genéticos).
- Pacientes con condiciones médicamente inestables para recibir manejo de radioterapia externa (hemodinámica, neurológica, metabólica o infectológicamente).

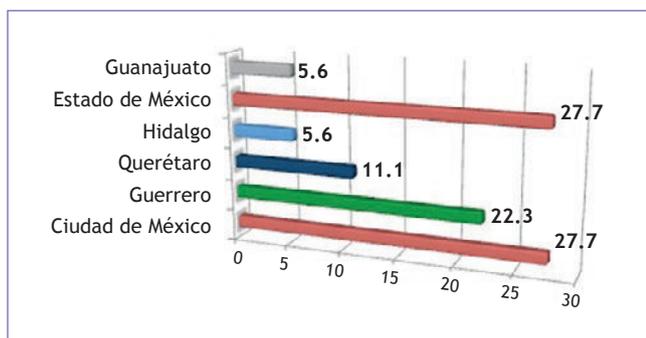


Figura 1. Distribución del porcentaje de pacientes con GAG por entidad federativa.

Técnicas y procedimientos

Los pacientes previamente valorados por el Departamento de Neurocirugía del HIMFG y hospitales con convenio con éste con diagnóstico compatible de GAG por imagen o con corroboración histológica previa manipulación quirúrgica.

Tratamiento quirúrgico

Los procedimientos quirúrgicos contemplados por el departamento de referencia en algunos pacientes fueron RTG o resección máxima (> 90%), resección subtotal (< 90%) y colocación del sistema de drenaje de derivación ventricular de acuerdo al contexto clínico de cada paciente. La extensión de la cirugía se valoró con un estudio de imagen: tomografía o resonancia magnética 24-72 h postoperatoria.

Tratamiento de radioterapia

Se otorgó el tratamiento de radioterapia externa con un acelerador lineal (Varian System®), con energía de 6 MV, con sistema de planeación Eclipse® versión 7.3, en todos los casos a base de técnica 3D conformal con campos coplanares y no coplanares con una dosis con un rango de BED de 50-60 Gy. En los casos de GBM se definió el GTV como un tumor evidenciado por imagen o lecho quirúrgico con realce al contraste en la imagen de resonancia magnética (previamente fusionada); CTV1 como GTV + edema perilesional caracterizado en la secuencia FLAIR/T2 + 1 cm de margen; PTV1 como CTV1 + 3-5 mm; CTV2 como GTV + 1 cm de margen, y PTV2 como CTV2 + 3-5 mm. En caso de AA y localización en el tallo, el GTV se definió como el tumor evidenciado por imagen con realce al contraste en la imagen de resonancia magnética; CTV como GTV + 1 cm, y PTV como CTV + 3-5 mm.

El fraccionamiento del paciente en su mayoría se otorgó de forma convencional y sólo en dos pacientes se decidió el manejo de fraccionamiento alterado con hipofraccionamiento, debido a la no certeza de la estabilidad neurológica del paciente, pero posteriormente a la mejoría se contempló el escalamiento de dosis y la segunda fase se otorgó en fraccionamiento convencional para un BED de 60 Gy.

Tratamiento de quimioterapia

El manejo de quimioterapia se otorgó a base del esquema siguiente:

- Ifosfamida: 2 g/m² al día por 1 día.
- Carboplatino: 30 mg/m² por 3 días.
- Etopósido: 100 mg/m² por 2 días.
- Temozolamida: 100 mg/m² por 5 días en cada ciclo al menos por 6 ciclos.

Algunos hospitales con convenio con el HIMFG no se ofrecieron el manejo con quimioterapia.

Vigilancia

El esquema de vigilancia se realizó con una resonancia de cráneo contrastada trimestral el primer año y cada cuatro meses en el segundo año, cada semestre en el tercero y tanto en el cuarto como en el quinto año anualmente o de manera precoz a dicho periodo por razón clínica necesaria.

Análisis de la información

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico GraphPad Prism® versión 6.0 y se realizó para la estadística descriptiva la determinación de la mediana por el tipo de distribución de la población. Para el cálculo y obtención de la SG se realizó la valoración *log-rank*, con diferentes pruebas de Gehan-Breslow-Wilcoxon. Respecto a la afectación de GAG por entidad federativa y la distribución de la localización intracraneal de la neoplasia se realizó la determinación de gráficas de distribución.

RESULTADOS

En el Servicio de Radioterapia del HIMFG, durante el periodo comprendido entre 2008 y 2013, se valoraron 102 pacientes con diagnóstico de glioma, 18 (17.6%) de los cuales pertenecían a GAG. La mayoría de los pacientes valorados provenían de la Ciudad de México y el Estado de México (Fig. 1).

La mediana de edad de afectación de los pacientes con diagnóstico de lesiones intracraneales de GAG fue de cinco años, sin predominio del sexo (Tabla 1), y respecto a la localización, la más frecuente fue la infratentorial (la de 10 [55.6%] pacientes pertenecía específicamente al tallo). Las histologías reportadas de los pacientes fueron AA y GBM.

Respecto al manejo, hubo 8 (44.4%) pacientes con posibilidad de manejo quirúrgico, y se realizó la máxima resección en 4 (22.2%). A los pacientes a los que no se les ofreció ningún manejo quirúrgico inicial por la localización o alguna otra limitante, se les ofreció el manejo con radioterapia externa.

Todos los pacientes (n = 18) recibieron radioterapia externa y/o concomitancia o adyuvancia de quimioterapia basada en el esquema ICE y/o temozolamida. En algunos pacientes el manejo de radioterapia externa presentó una prolongación de la prostración por las comorbilidades de los manejos concomitantes, así como por el aumento de la hipertensión intracraneana con una mejoría con los cambios de válvula de derivación ventricular.

Análisis del control local

En la mayoría de los pacientes, la adherencia al seguimiento posterior al tratamiento no fue adecuada, principalmente

Tabla 1.

Características de los pacientes y enfermedad	Total: 18 pacientes (100%)
Edad	Mediana: 5 años (3-15 años)
Sexo (masculino:femenino)	1:1.3
Alteraciones genéticas o síndromes genéticos:	
– Neurofibromatosis tipo 1	1 (5.5%)
Localización:	
– Supratentorial (lóbulos parietales y temporales)	5 (27.8%)
– Infratentorial (tallo y fosa posterior)	13 (72.2%)
Histología (sugerida por imagen y patología):	
– AA	16 (88.9%)
– GBM	2 (11.1%)
Clínica:	
– Cefalea	7 (39%)
– Alteración del nervio craneal	7 (39%)
– Marcha atáxica	6 (33.3%)
– Crisis convulsivas	6 (33.3%)
Manejo quirúrgico:	
– Resección máxima quirúrgica (95-100%)	4 (22.2%)
– Resección subtotal (< 95%)	4 (22.2%)
– Ninguno	10 (55.6%)
Manejo con radioterapia externa (fraccionamiento):	
– Alterado	2 (11.1%)
– Convencional	16 (88.9%)
Dosis total de radioterapia:	
– Menor a 54 Gy	2 (11.1%)
– Igual o mayor de 54 Gy	16 (88.9%)
Quimioterapia:	
– Esquema ICE	1 (5.5%)
– Esquema con temozolamida	5 (27.8%)
– Esquema ICE con temozolamida	10 (55.6%)
– No	2 (11.1%)

Gy: Gray; ICE: esquema de quimioterapia a base de ifosfamida-carboplatino - etopósido.

por los recursos económicos, lo que limitó la obtención de estudios de imagen de control, y sólo se pudo obtener el CL inicial, pero no su adecuado seguimiento para poder así establecer de forma objetiva el periodo libre de enfermedad en todos los pacientes analizados.

En los pacientes en los que se logró recopilar la información de imagen de control del seguimiento posterior al término del tratamiento de radioterapia externa con dosis de 54-60 Gy se observó a los 6-8 meses una respuesta parcial del 50%, y la posterior estabilidad del estado de la enfermedad hasta la defunción, y sólo en tres casos se logró una respuesta completa a los 15 meses del término del tratamiento, y, por lo tanto, una SLE del 100% a tres años.

Análisis de la supervivencia global

Se logró obtener la información de la supervivencia de todos los pacientes, por lo cual se pudo realizar el análisis. Hubo una

SG del 37% a cinco años, con mediana de 13 meses (Fig. 2).

Posteriormente se realizó el análisis de los diferentes factores inherentes del paciente y de la neoplasia, para valorar su efecto en la SG. No se realizó la correlación de la SG con la edad debido a que en la serie no hubo pacientes menores de tres años, ni tampoco con las alteraciones moleculares, debido a que no se realizaron.

Se observó que los factores con influencia en la SG en esta serie de casos fueron la intervención quirúrgica, la dosis de manejo de radioterapia externa y el tipo de fraccionamiento del tratamiento de radioterapia.

Respecto al procedimiento quirúrgico, se obtuvo una SG a 18 meses del 100, el 50 y el 36% para la resección máxima, la resección subtotal y ninguna intervención quirúrgica (Fig. 3). La SG presentó un aumento con dosis de radioterapia externa mayores de 54 Gy con una mediana de supervivencia de 19 meses versus 7 meses con dosis menores ($p = 0.0002$) (Figs. 4 A y B).

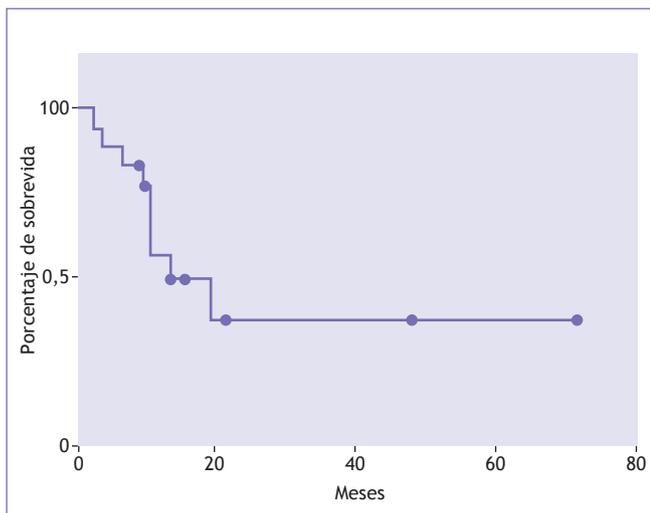


Figura 2. Gráfica de análisis de SG por Logrank (Mantel Cox test).

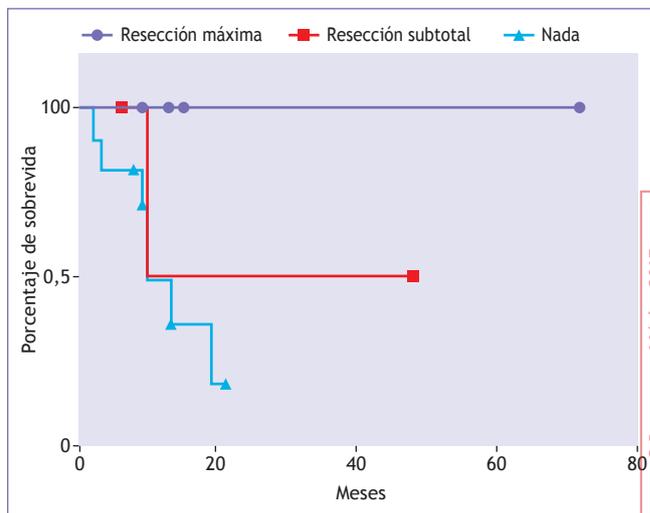


Figura 3. Gráfica de SG de acuerdo a la intervención quirúrgica por análisis Logrank, $p=0.04$ (por evaluación de tendencia, trend test).

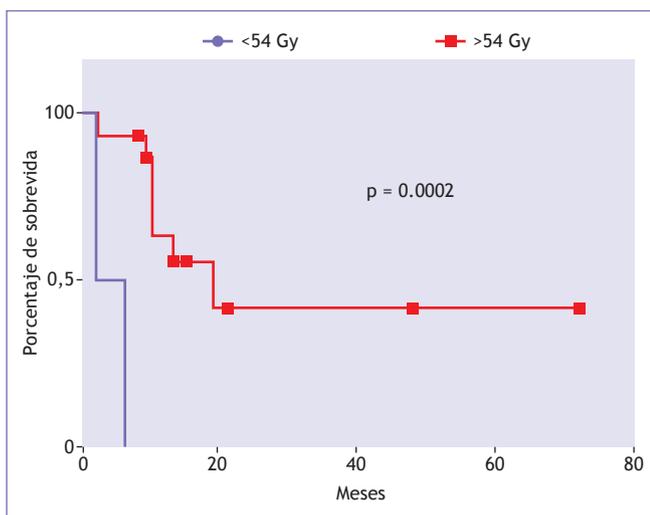


Figura 4 A. Gráfica de SG de acuerdo a la dosis total de radioterapia externa conformal 3D con significancia estadística $p=0.0002$, por análisis Logrank (Gehan - Breslow -Wilcoxon test).

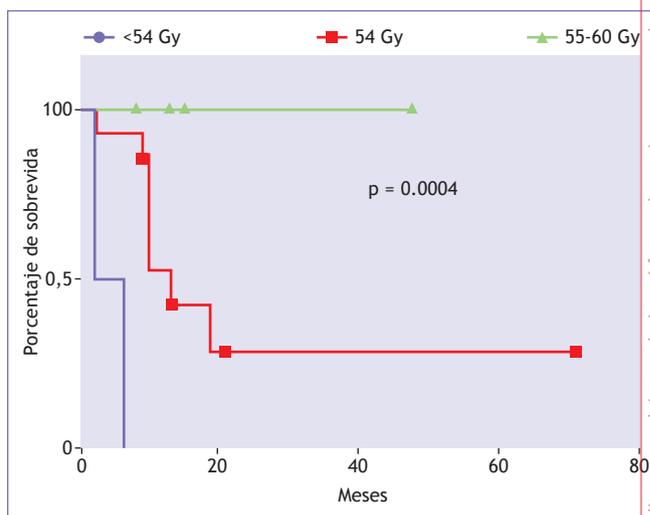


Figura 4 B. Gráfica de SG de acuerdo a las diferentes dosis total de radioterapia externa conformal 3D, por análisis Logrank (Gehan - Breslow -Wilcoxon test).

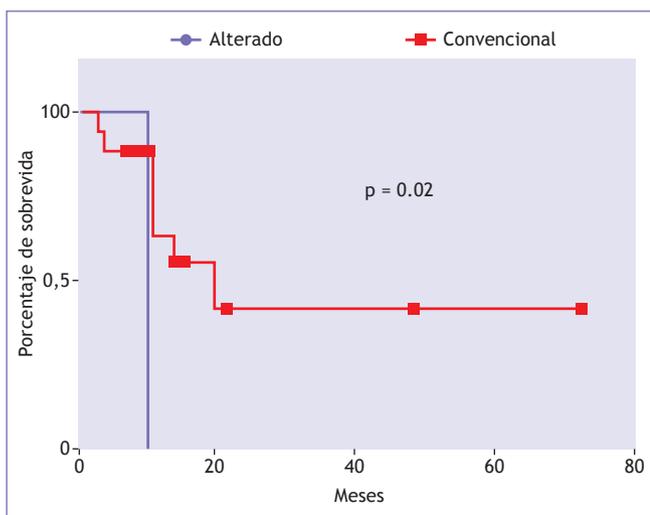


Figure 5. Gráfica de SG de acuerdo al tipo de fraccionamiento radioterapia externa conformal 3D, por análisis Logrank (Mantel Cox test).

En la valoración del tipo de fraccionamiento se encontró una mejoría de la SG con el fraccionamiento convencional con una mediana de 20 versus 10 meses ($p = 0.02$) (Fig. 5).

También se analizaron factores como la histología del tumor y el manejo con quimioterapia, pero no se encontró que ninguno de ellos tuviera un impacto en la SG.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó una prevalencia de GAG del 17% en nuestra población pediátrica, cifra semejante a lo reportado en la literatura¹³. La mediana de edad de afección de los pacientes fue de cinco años, no hubo predominio de sexo y la localización más frecuente fue la infratentorial (específicamente el tallo), lo que provocó una importante limitante para la decisión de intervención quirúrgica. Aunque en este estudio no se ofreció ninguna intervención quirúrgica cuando la localización era en el tallo (55.6%), ni toma de

© Permayer México 2017. Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación.

biopsia, debemos puntualizar que esta última hubiese sido de gran importancia para la valoración de la estirpe histológica que sustenta la mejor terapéutica para predecir el comportamiento del tumor, como se ha descrito en la literatura mundial²².

Respecto a la determinación de los factores pronósticos moleculares y genéticos (mutaciones, alteraciones cromosómicas o síndromes genéticos) con impacto en la SG, como se ha reportado en la literatura mundial^{2,23}, en el presente estudio no se logró valorar debido a que en la institución no se realizaron determinaciones o perfiles moleculares. Y sólo se evidenció por el cuadro clínico un paciente con síndrome de neurofibromatosis tipo 1 (5.6%).

En cuanto al manejo de los pacientes, se realizó cirugía con resección máxima en el 22.2% de casos y con resección subtotal en el 22.2%, excepto en los casos de localización en el tallo. De forma posterior al manejo quirúrgico o en caso de no ser candidato a éste, se ofreció inmediatamente radioterapia externa en su mayoría con fraccionamiento convencional y, como se ha observado en los resultados, con una mejoría de la SG, con una mediana de dosis de 54 Gy. Dicha predominancia de dosis fue por los grandes volúmenes y la restricción de los órganos de riesgo. La radioterapia externa fue concomitante y adyuvante con temozolamida, excepto en dos casos (11.1%) en que no se ofreció quimioterapia.

En este estudio no se logró determinar adecuadamente la valoración del CL en el seguimiento por la falta de obtención de estudios de imagen, como ya se ha comentado, lo cual repercutió en la valoración del periodo libre de progresión (PLP). Sin embargo, en los pacientes en los que se logró valorar con estudios de control posterior al tratamiento, se observó a los seis meses estabilidad de la enfermedad y de los ocho meses en adelante una respuesta parcial de al menos 50% y en tres casos una respuesta completa a los 15 meses; el resto de los pacientes presentaron estabilidad de la enfermedad por máximo 12 meses hasta la progresión y defunción.

Los pacientes en que se logró la respuesta completa a los 15 meses tuvieron un periodo libre de enfermedad (PLE) a tres años. Cabe señalar que estos pacientes tuvieron al menos resección subtotal y manejo con radioterapia externa con dosis mayores de 55 Gy y quimioterapia adyuvante por seis ciclos como máximo, y en un caso, a pesar de que la estirpe histológica corroborada fue GBM con resección subtotal con radioterapia externa con concomitancia con temozolamida y adyuvancia con esquema ICE, se logró la respuesta completa con un PLE de 42 meses.

En relación con la SG del 37% a cinco años obtenida en el presente estudio, es ligeramente menor a lo reportado en la literatura, lo cual probablemente tenga relación con el alto porcentaje de pacientes sin intervención quirúrgica por la localización en el tallo, aunque en el análisis de factores en el presente estudio el factor de la localización tumoral no fue estadísticamente significativo en la intervención de la SG²¹.

Un factor que influyó en la SG en este estudio fue la máxima resección quirúrgica, visible desde los 18 meses, con un importante decremento del 50% cuando no se logró la resección máxima y peor cuando no se realizó ninguna intervención quirúrgica.

Otro factor importante que se valoró en el presente estudio fue el manejo de radioterapia externa, con dosis

mayores de 54 Gy y el fraccionamiento convencional otorgado, que impactó a favor de la SG; aunque en la literatura sólo se ha comentado que la dosis sugerida es de 55.8 Gy²², en este estudio se observó la tendencia de la dependencia de la SG con mayor dosis, así como su mejoría con el fraccionamiento convencional, como ya ha sido propuesto por autores como Chan, et al. en 2002²⁴.

Aunque se ha reportado que la histología del tumor impacta en la SG reduciendo el 50% cuando se comparan los GBM con los AA, en esta serie de casos no se observó dicha tendencia¹¹, debido probablemente a que los pacientes con diagnóstico de GBM fueron intervenidos quirúrgicamente a menos con resección subtotal y manejo con radioterapia externa con dosis total de 60 Gy con fraccionamiento convencional y quimioterapia concomitante en seis ciclos.

Aunque la quimioterapia no modificó la SG de forma estadísticamente significativa como factor único en este grupo de pacientes, al valorar el gráfico existe una tendencia de mejoría; como se ha observado en la literatura de estabilidad de la enfermedad²³.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se encontraron como factores pronósticos de la SG en pacientes pediátricos con diagnóstico de GAG intracraneales principalmente la resección máxima y posteriormente el manejo adyuvante con radioterapia externa a dosis mayores de 54 Gy y como máximo 60 Gy con fraccionamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
- Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, et al. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *N Engl J Med*. 2002;346(6):420-7.
- Liu W, James CD, Frederick L, Alderete BE, Jenkins RB. PTEN/MMAC1 mutations and EGFR amplification in glioblastomas. *Cancer Res*. 1997;57(23):5254-7.
- Rickert CH, Sträter R, Kaatsch P, et al. Pediatric high grade astrocytomas show chromosomal imbalances distinct from adult cases. *Am J Pathol*. 2001;158(4):1525-32.
- Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery*. 2002;51(2):365-72.
- Steffen-Smith EA, Shih JH, Hipp SJ, Bent R, Warren KE. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts survival in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol*. 2011;105(2):365-73.
- Duffner PK. Diagnosis of brain tumors in children. *Expert Review Neurother*. 2007;7(7):875-85.
- Cage TA, Mueller S, Haas-Kogan D, Gupta N. High grade Gliomas in Children. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23(3):515-23.
- Fulton DS, Urtaun RC, Scott-Brown I, et al. Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase I-II dose response study. *J Neurooncol*. 1992;14(1):63-72.
- Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, et al. Hyperfractionated radiation therapy (72 Gy) for children with brain stem gliomas. A Childrens Cancer Group Phase I/II Trial. *Cancer*. 1993;72(4):1414-21.
- Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. *J Neurosurg*. 1998;89(1):52-9.

12. Hyder DJ, Sung L, Pollack IF, et al. Anaplastic mixed gliomas and anaplastic oligodendroglioma in children: results from the CCG 945 experience. *J Neurooncol.* 2007;83(1):1-8.
13. Gupta N. *Pediatric CNS Tumors.* 2.a ed. Berlín, Heidelberg: Springer; 2010. p. 37-43.
14. Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol.* 1989;7(2):165-77.
15. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol.* 2011;13(3):317-23.
16. Lashford LS, Thiesse P, Jouvét A, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 2002; 20(24):4684-691.
17. Estlin EJ, Lashford L, Ablett S, et al. Phase I study of temozolomide in paediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 1998;78(5):652-61
18. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2007;110(7):1542-50.
19. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1375-82.
20. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):112-23.
21. Wolff JE, Gnekow AK, Kortmann RD, et al. Preradiation chemotherapy for pediatric patients with highgrade glioma. *Cancer.* 2002;94(1):264-71
22. Packer RJ. Primary central nervous system tumors in children. *Curr Treat Options Neurol.* 1999;1(5):395-408.
23. Sung T, Miller DC, Hayes RL, Alonso M, Yee H, Newcomb EW. Preferential inactivation of the p53 tumor suppressor pathway and lack of EGFR amplification distinguish de novo high grade pediatric astrocytoma from de novo adult astrocytomas. *Brain Pathol.* 2000;10(2):249-59.
24. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and Failure Patterns of High-Grade Gliomas After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1635-42.