

## GLIOMAS DE BAJO GRADO. SERIE DE CASOS. HOSPITAL DEL NIÑO, PANAMÁ, UNA REVISIÓN DE 10 AÑOS.

### LOW GRADE GLIOMA. SERIES OF CASES IN PANAMA CHILDREN'S HOSPITAL, A 10-YEAR REVIEW.

María Sabina Ah Chu\*

\*Oncóloga Pediátrica, Hospital del Niño de Panamá  
e-mail: [mahchuhdn@gmail.com](mailto:mahchuhdn@gmail.com)

Recibido: 6 de julio de 2009  
Aceptado: 15 de julio de 2009

#### RESUMEN

Se describe una experiencia tratando pacientes con Gliomas de Bajo Grado en el Hospital del Niño de Panamá. Se describe el tratamiento y la supervivencia de esta serie de pacientes, incluyendo la resección tan amplia como sea posible y el empleo de quimioterapia y radioterapia. Para el grupo completo se logró una supervivencia de 68.5% en diez años. La metodología consistió en la revisión de 35 casos tratados en el Hospital del Niño de Panamá desde el 1 de enero de 1999 hasta el 31 de diciembre del 2008. Del grupo estudiado, 15 pacientes recibieron quimioterapia con carboplatino y vincristina, reservándose la radioterapia para aquellos casos en los cuales hay recurrencia tumoral y casos en los cuales el paciente no tolera la quimioterapia. La supervivencia global para todo el grupo en los diez años del estudio fue de 68,5%. Este resultado representa un logro tomando en cuenta lo limitado de nuestros recursos.

**Palabras claves:** *Gliomas, Carboplatino, Vincristina, Supervivencia, Panamá*

#### ABSTRACT

This is a description of our experience treating Low Grade Glioma patients in Panama Children's Hospital, including the treatment approach and survival with the use of resection, chemotherapy and radiation therapy. 35 cases were reviewed, from January 1, 1999 to December 31, 2008. In this group 15 patients received chemotherapy with vincristine and carboplatinum, reserving radiation therapy for recurrences or drug intolerance. For the overall group, the survival was 68.5% in ten years. This results could encourage similar programs which have persisted in spite of limited resources.

**Keywords:** *Glioma, Carboplatinum, Vincristine, Survival, Panama*

#### INTRODUCCIÓN

Los gliomas de bajo grado (GBG) constituyen el tumor pediátrico más común, y su naturaleza implica un crecimiento lento, con una evolución clínica indolente. Su histología es benigna, y el aspecto de las células es muy similar al del tejido glial normal (Figura 1). Ellos representan un grupo heterogéneo, con la particularidad de poseer larga supervivencia particularmente en aquellos casos en los que sea posible su resección. El 40% de los casos, los gliomas de bajo grado están ubicados en regiones inaccesibles para el neurocirujano (Figura 2), razón por la cual se convierte en un reto encontrar opciones de tratamiento no quirúrgico

que prolonguen la supervivencia de este grupo de pacientes. (1)

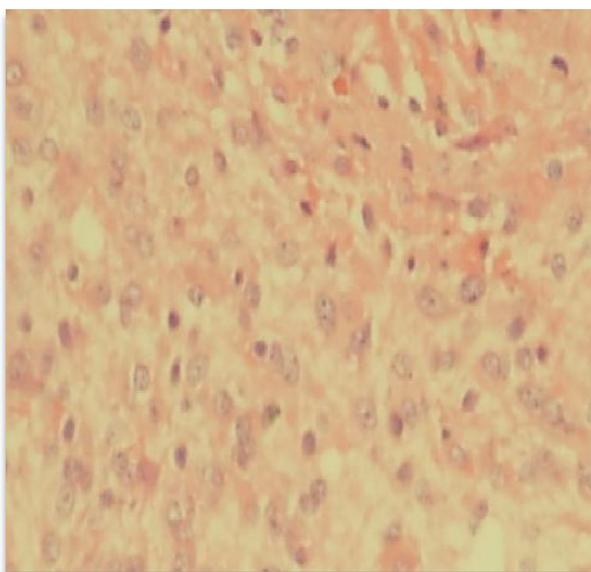
El objetivo general de este trabajo es describir la experiencia que hemos acumulado en el Hospital del Niño en el tratamiento de esta entidad.

Dentro de los objetivos específicos: describir el tratamiento recibido, la respuesta a este tratamiento, y realizar una discusión en base a lo anterior.

En las últimas décadas, el conocimiento obtenido del seguimiento de series de pacientes tratados multidisciplinariamente, ha permitido afirmar que

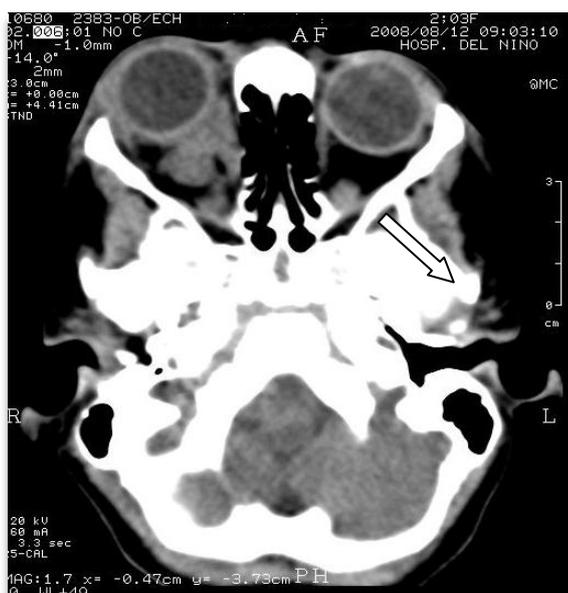
la quimioterapia juega un papel en el logro tanto de una mejor calidad de vida como de una mayor sobrevida.

En nuestro medio, la provisión de salud depende en gran parte de un buen planeamiento de los recursos; y la obtención de resultados alentadores permitirá el funcionamiento óptimo de nuestros programas para la atención de patologías antaño consideradas funestas. Este artículo describe la experiencia de 35 casos, atendidos en el Hospital del Niño de Panamá.



**Figura 1.** Detalle histológico de un glioma de bajo grado.

**Fuente.**Foto digital. María Sabina Ah Chu



**Figura 2.** Imagen tomográfica de un glioma de bajo grado del nervio óptico

**Fuente.**Foto digital. María Sabina Ah Chu

## MATERIALES Y MÉTODOS

El universo fueron 35 casos de GBG atendidos en el Hospital del Niño desde el 1 de enero de 1999 hasta el 31 de diciembre del 2008. Se revisaron los siguientes parámetros: fecha de diagnóstico, fecha de cirugía, tipo de cirugía, empleo de quimioterapia, empleo de radioterapia, fecha de último status, edad al diagnóstico, edad actual, sexo, localización del tumor, criterios de respuesta a tratamiento.

Dentro de los tipos de cirugía se define como biopsia una resección de 10% de la lesión o menos realizada con intención primordialmente diagnóstica, la resección total macroscópica consiste en la remoción quirúrgica del 90% o más de la lesión y resección parcial es la remoción de más del 10%, pero menos del 90% de la lesión. (1)

La quimioterapia consiste en una inducción empleando vincristina semanal a una dosis de 1,5 mg/m<sup>2</sup> por diez semanas y carboplatino 175 mg/m<sup>2</sup> semanal por cuatro semanas, con descanso de dos semanas y repetición por otras cuatro semanas. Seguidamente se pasa al mantenimiento que consiste en el uso de vincristina a 1,5 mg/m<sup>2</sup> semanal y carboplatino 175 mg/m<sup>2</sup> semanal de manera conjunta por cuatro semanas, con descanso de tres semanas antes de repetir el ciclo, para un total de 10 ciclos de mantenimiento. La duración total del tratamiento es de 80 semanas. Las dosis se ajustaron para aquellos pacientes que pesaron menos de 10 kg empleando la vincristina a 0,05mg/m<sup>2</sup> y el carboplatino a 5,8 mg/kg. (1)

La radioterapia se provee en el Instituto Oncológico Nacional (ION), reservándose para aquellos casos en los cuales hay recurrencia tumoral luego de cirugía y/o quimioterapia en pacientes que ya cumplieron los tres años de edad, también casos en los cuales el paciente no tolera la quimioterapia o desarrolla una reacción alérgica al carboplatino. Igualmente se indica radioterapia como tratamiento de primera línea a aquellos pacientes con tumores irreseccables, en localización de tallo, en quienes la meta principal

es el logro de una mejor calidad de vida y en quienes su condición geográfica imposibilita una asistencia regular y prolongada al hospital.

En cuanto a criterios de respuesta, definimos respuesta óptima a la reducción de más del 50% del tamaño original de un tumor parcialmente resecado, una respuesta objetiva consiste en la reducción de entre un 50 a 25% del tamaño original. En el caso de que el tumor se redujera menos de un 25%, o bien aumentara en tamaño en 25%, se considera enfermedad estable. La progresión se define como un aumento del tamaño del tumor de más de un 25% con respecto a las imágenes previas a la evaluación de respuesta. (1)

## RESULTADOS

De los 35 casos estudiados se obtuvo una razón masculino:femenino de 2:1

En nuestra unidad atendemos pacientes hasta los quince años cumplidos. Diez pacientes fueron diagnosticados antes de cumplir 36 meses de edad, lo cual representa un 28% del total. El 40% fueron diagnosticados entre los 3 y 7 años y 32% tenían entre 8 y 14 años al momento de su diagnóstico.

El 60% de los casos vienen de familias cuyo ingreso familiar es menor de 300 balboas mensuales. El 15% de los casos proceden de áreas del país desde las cuales hay que viajar más de cuatro horas para llegar al hospital.

El 74.3% de los casos requirieron la ayuda económica de la Fundación de Amigos del Niño con Leucemia y Cáncer (FANLYC) de Panamá, para lograr su transporte durante el tratamiento.

Entre los procedimientos practicados, se logró una resección macroscópica total en 11 casos, representando un 31.4% del total, la biopsia fue el procedimiento neuroquirúrgico de elección en 9 casos, representando un 25.7%. El resto de los casos fueron resecciones parciales, representando un 42.8% del total. Hubo dos casos en los cuales el diagnóstico se realizó mediante la imagenología

(resonancia magnética), sin intervención quirúrgica. De estos casos, uno era conocido por neurofibromatosis tipo I dentro de cuyos hallazgos clínicos estaba presente, desde el primer año de vida, un glioma de la vía óptica; y el otro era un tumor diencefálico.

Del grupo estudiado, 15 pacientes recibieron quimioterapia, con la distribución señalada en la tabla 1. De este grupo, se obtuvo una respuesta objetiva en 3 (20% del grupo en quimioterapia), se logró enfermedad estable en 6 pacientes y ocurrió progresión en otros 6 casos (Gráfico 1). Estos casos que progresaron eran todos de localización diencefálica. En estos últimos se logró una sobrevida en el rango de 48 a 20 meses, para un promedio de 27 meses de sobrevida luego del diagnóstico.

**Gráfico 1:** Distribución de los pacientes con GBG que recibieron quimioterapia según su respuesta



Fuente: Estadísticas de Quimioterapia del Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital del Niño de Panamá. Enero 1999 a Diciembre 2008.

La incidencia de reacciones alérgicas al carboplatino fue de 30%, incluyendo dos casos de broncoespasmo en quienes se suspendió la quimioterapia y se optó por observación en uno de ellos, y la radioterapia en el otro caso. Un caso requirió de manejo transfusional con glóbulos rojos empacados y un caso requirió una hospitalización por fiebre y neutropenia.

La radioterapia se empleó como opción primaria de tratamiento en 5 pacientes a dosis dentro del rango de 4800 a 5000 cGy con acelerador lineal en el ION. En nuestra serie de pacientes la radioterapia se administró, en búsqueda de un

manejo paliativo que mejorara la calidad de vida, particularmente en aquellos pacientes con tumores intrínsecos del tallo cerebral. A dos pacientes se les administró radioterapia por progresión sintomática, luego de haber recibido quimioterapia. De estos últimos, un paciente está en seguimiento desde hace ya seis años con secuelas endocrinológicas (hipopituitarismo y obesidad central).

La sobrevida global para todo el grupo en los diez años del estudio fue de 68,5%

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes con GBG que recibieron quimioterapia según su ubicación en Sistema Nervioso.

Localización	Casos
Vía óptica	6
Diencefalo	6
Tallo (dorsal exofítico)	1
Médula espinal	1
Fosa posterior y tallo	1
Total	15

Fuente: Estadísticas de Quimioterapia del Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital del Niño de Panamá enero 1999 a diciembre 2008.

## DISCUSIÓN

Dentro de los GBG existen distintos comportamientos biológicos, es decir que aún siendo de bajo grado, se comportan de maneras muy diferentes, y tienen sitios de origen diversos dentro del Sistema Nervioso Central (SNC). Los hay de pronóstico excelente como aquellos de localización en cerebelo, grupo en el cual la sobrevida está en el rango de 90% a los 10 años de seguimiento, mientras que aquellos que se asientan en el diencefalo tienen sobrevidas que oscilan entre 40 a 70% a los cinco años, declinando a 11 a 50 % a los diez años.(1)

En general, tratándose de gliomas supratentoriales, el primer paso en el manejo es quirúrgico con la intención de obtener material para diagnóstico histológico. Una excepción a esto lo constituye los gliomas de la vía óptica-quiasmáticos, a cuyo diagnóstico se llega por

imágenes. Un segundo objetivo es realizar una resección tan amplia como sea posible, para tener menor cantidad de daño neurológico posible en el futuro. (2)

Aproximadamente 35% de todos los tumores del SNC en la población pediátrica son GBG con un patrón de crecimiento lento y con una histología de aspecto benigno. Un tercio de los GBG ocurren en los hemisferios cerebrales; el resto se reparte en la región diencefálica (tálamo, hipotálamo, tercer ventrículo) y en los ganglios basales.(3)

Mientras más joven el niño, más alta la probabilidad de encontrar GBG en localizaciones en donde la resección tumoral no es posible, como lo es el hipotálamo y el quiasma óptico (Figura 3). En nuestra serie, el 42.8% de los casos se originó en sitios de poca accesibilidad quirúrgica.



**Figura 3.** Tomografía de un glioma de bajo grado de la vía óptica involucrando el quiasma

**Fuente.** Foto digital María Sabina Ah Chu

El tratamiento de estos tumores inoperables puede ser radioterapia o quimioterapia; entre más joven es el paciente más toxicidad a largo plazo hay con la radioterapia, así es que para pacientes más pequeños, la decisión se inclinará más a favor de la quimioterapia.

Si el manejo de los GBG representa un reto en unidades de avanzada tecnología, cuánto no lo será en países en vías de desarrollo. (4) Aún así, con la utilización protocolizada de nuestros recursos, es posible ofrecer un programa de decisiones de manejo multidisciplinario que pueda proveer la mejor calidad de vida posible y una sobrevivida prolongada a pacientes con enfermedades oncológicas que hoy en día se consideran crónicas.

A diferencia de otros tumores cerebrales donde hay que irradiar el tumor con un amplio margen alrededor (o incluso radioterapia craneoespinal en algunos casos), en los gliomas de bajo grado sólo se irradia el tumor residual, así es que muchos centros en Estados Unidos, utilizan radioterapia conformal o radioterapia de protones, que son tipos de radioterapia que permiten irradiar sólo el tumor, con muy poca radioterapia a los tejidos sanos alrededor del tumor, para minimizar los efectos secundarios (5). En Panamá no se da este tipo de radioterapia, lo que puede inclinar la balanza hacia quimioterapia aun en pacientes mayores.

Nuestras decisiones de manejo tienen necesariamente que proveer las mejores condiciones posibles para que el niño en crecimiento continúe su desarrollo neuropsicomotor, incluyendo su educación y evitando las secuelas al máximo.

En otros tiempos, el paciente con GBG quedaba en la categoría de manejo de paliación. Hoy en día el concepto de manejo ha cambiado, pues se sabe que el empleo de quimioterapia prolonga el tiempo de enfermedad estable e incluso logra respuestas de disminución en estos niños (6). Incluso en aquellos en quienes desde el diagnóstico se sabe que las características biológicas proveen una sobrevivida corta (como es el caso de los tumores intrínsecos del tallo cerebral), es posible detener la sintomatología compresiva y dar un tiempo de convivencia que tiene una implicación emocional duradera en las familias de nuestros pacientes.

La quimioterapia con carboplatino y vincristina es el régimen que más se ha estudiado, (6) siendo su indicación primaria aquellos tumores de reciente diagnóstico en quienes por motivos de la ubicación no es posible lograr una resección y en quienes se desea estabilizar una enfermedad que sería de otra manera francamente progresiva o bien en tumores que progresan durante el tiempo de seguimiento luego de una resección. (7,8)

El carboplatino es un compuesto platinado divalente que actúa como agente alquilante bifuncional no específico en el ciclo celular, interactuando en la posición N<sup>7</sup> de la guanina para producir enlaces cruzados en el ADN<sup>9</sup>. Sus principales efectos secundarios son la mielosupresión, ototoxicidad, nefrotoxicidad, náusea y vómitos. Se ha empleado como agente único a dosis mensual de 560 mg/m<sup>2</sup> o a dosis semanal de 175 mg/m<sup>2</sup>, asociado a vincristina, un alcaloide de la vinca, específico del ciclo celular cuyo mecanismo de acción ocurre mediante el enlace con la tubulina durante la fase D del ciclo, (9) induciendo el arresto de la metafase y cuya dosis en el protocolo para GBG es de 1.5 mg/m<sup>2</sup> semanal. Entre los efectos limitantes al uso de la vincristina se encuentra la neurotoxicidad periférica. La mielosupresión puede convertirse en un momento dado en un factor limitante durante la aplicación de la quimioterapia, pero en el protocolo diseñado para GBG este efecto esperado es manejable. Las secuelas a nivel sistémico ameritan un seguimiento a largo plazo de todos los pacientes con medición de pruebas de función renal y audiometría. El uso del carboplatino en régimen semanal se asocia a una probabilidad de desarrollo de alergia, por ello los protocolos de tratamiento llevan incluido un régimen de desensibilización al carboplatino y un esquema de manejo por la eventualidad de una reacción anafiláctica. En nuestro grupo de pacientes la incidencia de reacciones alérgicas al carboplatino se mantuvo en el rango de 30% acorde con lo descrito por otras series. (1)

La radioterapia para GBG es una opción de tratamiento para aquellos casos en los cuales hay progresión luego del uso de quimioterapia, en

pacientes sintomáticos. La dosis está en el rango de 5000 a 5500 cGy, dependiendo de la edad del paciente, en el lecho tumoral con un margen de 2 cm. (1)

La situación de quimioterapia semanal resulta en sí misma un reto para las familias, por el recurso económico, el tiempo y la distancia a recorrer. El hecho de que existe en nuestro país un programa bien definido de soporte económico destinado al transporte y alojamiento de niños de áreas apartadas, ha permitido que mejore la sobrevivida de este y otros tumores infantiles, razón por la cual se hace imprescindible mantener estos recursos. (10)

### CONCLUSIÓN

De acuerdo con nuestro objetivo, hemos descrito una serie de pacientes con GBG atendidos en nuestro hospital.

Aunque se trata de un grupo pequeño de pacientes, ellos representan el perfil de las patologías oncológicas que están encaminándose cada vez más al logro de mayores y mejores sobrevividas. La situación de poder aplicar un tratamiento con el fin de lograr la estabilización de un tumor, requiere de mejor comprensión del comportamiento biológico del tumor, investigación de nuevas y mejores opciones de tratamiento y a la vez, un protocolo de manejo de las situaciones sociales, económicas y del entorno que influyen en el cumplimiento por parte de las familias. Los resultados obtenidos en esta observación nos impulsan a profundizar la investigación en este sentido, y ayudan a expandir el panorama de la Oncología Pediátrica.

### AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los Doctores Ibrahim Qaddoumi de St Jude Children's Hospital, Memphis, Tennessee y Katrin Scheinemann de Mc Master University, Hamilton, Canada, y a el Comité de Revisión y Redacción de la Revista Médico Científica de los Estudiantes de Medicina de Panamá por su apoyo, recomendaciones y comentarios.

### REFERENCIAS

1. AHOPCA (Asociación de Hemato-Oncólogos Pediátricos Centroamericanos) protocolo para Gliomas de bajo grado de Sistema Nervioso Central. 2009. pp 2-6.
2. Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D, eds. Pediatric Central Nervous System Tumors. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004. pp 12-13
3. Ah Chu MS. Tumores sólidos dedicado al médico de atención Primaria. Panamá: Universal Books; 2008. pp 70-74.
4. Moreno M, Bruggeman L, Ah Chu MS. Tumores infantiles en el Hospital del Niño de Panamá: una revisión de diez años (1991-2001). Revista Médico Científica de la Asociación de Estudiantes de Medicina de Panamá Vol 16 (1): 20-24.
5. Lanzkowsky P, ed. Pediatric Hematology and Oncology. IV Edición, London: Elsevier Academic Press; 2005. pp 520-521.
6. Blaney S, Kun L, Hunter J, Rorke-Adams L, Lau Ch, Strother D, Pollack I: Tumors of the Central Nervous System, en Pizzo P, Poplack D, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. V Edición, Filadelfia, PA: Lippincot Williams-WilkinsPublishers; 2006.pp 815-818.
7. Packer R J, Lange B, Ater J et al: Carboplatin and Vincristine for progressive low grade gliomas of childhood. J Clin Oncol 11:850-857, 1993.
8. Packer R J, Allen J C, Philips P et al: Efficacy of chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. Child Neurology Society Meeting, October 2-8, 1994, San Francisco, CA (Abst. 435).
9. Newton H: Clinical Pharmacology of Brain Tumor Chemotherapy en Newton H ed. Handbook of Brain Tumor Chemotherapy. UK: Elsevier; 2006. pp 29-31.
10. Ah Chu MS: Creando oportunidades para la referencia del cáncer infantil tan pronto como sea posible en Panamá. *Pediátrica de Panamá*, 37 (2): 32-35, 2008.