

Figura 56E.7 a y b, Niña de 4 años, con antecedentes de cefalea de varias semanas de evolución y parálisis del VII par craneal izquierdo. La evaluación con RM axial y sagital muestra una masa dorsalmente exofítica en el bulbo raquídeo que es hiperintensa en las imágenes FLAIR en T2. La biopsia mostró que la lesión era compatible con un astrocitoma fibrilar (grado II de la OMS). C, Niño de 6 años con antecedentes de cefalea de varias semanas de evolución, que presentó posteriormente debilidad de la mano derecha, junto con cojera del lado derecho y ataxia. La RM muestra una lesión difusamente infiltrante en la protuberancia, que es hiperintensa en las imágenes potenciadas en T2. Hay que destacar que la arteria basilar está completamente rodeada por el tumor. Se observó que la lesión se realzaba mucho cuando se administraba contraste. Las características radiológicas de este tumor son compatibles con un glioma pontino difuso.

tumores bulbares pueden presentar una larga historia de disfagia, ronquera, ataxia y hemiparesia. Los tumores cervicobulbares pueden producir síntomas bulbares o cervicales superiores, como molestias cervicales, debilidad o entumecimiento de las manos y una tetraparesia asimétrica. Los pacientes con tumores del mesencéfalo, como un glioma tectal, presentan a menudo síntomas y signos de aumento de la PIC. Otros síntomas incluyen diplopia y hemiparesias. En los niños con gliomas del tronco cerebral dorsalmente exofíticos, un componente del tumor se origina en el bulbo raquídeo y se expande en dirección dorsal, produciendo una hidrocefalia no

comunicante. Los astrocitomas fibrilares de bajo grado también pueden originarse en los hemisferios cerebrales, donde el curso clínico puede ser más agresivo. El riesgo de transformación maligna parece ser mucho más elevado en los adultos que en los niños. La mayoría de astrocitomas fibrilares de bajo grado tienen un aspecto isodenso en la TC sin una captación de contraste importante. El tumor es hipointenso en la RM potenciada en T1 e hiperintenso en la potenciada en T2, con una captación de contraste mínima o ausente, a excepción de los tumores del tronco cerebral dorsalmente exofíticos (Fig. 56E.7).

Tratamiento

El tratamiento depende del pródromo clínico y de la localización del tumor primario (Emestus et al, 1996). Los síntomas clínicos que evolucionan rápidamente en el contexto de un tumor resecable suelen justificar una intervención neuroquirúrgica rápida. Alternativamente, una lesión con una larga historia de síntomas indolentes y leves puede ser tratada con una estrecha vigilancia clínica y con RM. Los pacientes que muestran posteriormente síntomas neurológicos progresivos o signos de crecimiento tumoral por RM necesitan una intervención quirúrgica (Jallo et al, 2001). La probabilidad de resección macroscópica total de un astrocitoma fibrilar difuso es baja, especialmente cuando el tumor se sitúa en una localización elocuente, como el bulbo raquídeo. Sin embargo, en los pacientes con LGA troncoencefálicos supratentoriales o dorsalmente exofíticos, la resección radical puede conceder un largo intervalo sin síntomas. La quimioterapia o la radioterapia están indicadas cuando la resección no es factible. En el caso de PA juvenil progresivo o irresecable, la quimioterapia es el método de tratamiento inicial preferido en los pacientes jóvenes (Alien y Siffert, 1996). La radioterapia se reserva para niños mayores y para niños pequeños con tumores progresivos refractarios a la quimioterapia.

Pronóstico

Es posible la supervivencia a largo plazo de los niños con LGA supratentoriales resecados completamente, con la notable excepción de los que presentan gliomas pontinos difusos, en los que el pronóstico es malo (Jallo et al, 2004; Mauffrey, 2006). El astrocitoma gemistocítico, una variante de astrocitoma caracterizada por la presencia de astrocitos neoplásicos gemistocíticos con citoplasma eosinófilo, tiene una evolución clínica menos previsible debido a la tendencia de estos tumores a progresar rápidamente a lesiones de alto grado, como astrocitomas anaplásicos (grado III de la OMS) y glioblastomas (grado IV de la OMS). El pronóstico de los tumores mesencefálicos focales también es favorable, a pesar de que no es posible la resección completa (Hamilton et al, 1996; Stark et al, 2005).

Astrocitoma de alto grado

Introducción

Los astrocitomas de alto grado son mucho menos frecuentes en los niños que en los adultos. Mientras que del 40 al 50% de todos los tumores intracraneales pediátricos son gliomas de bajo grado, los astrocitomas de alto grado supratentoriales representan sólo del 6 al 12% de todos los tumores intracraneales pediátricos primarios, y los gliomas difusos del tronco cerebral representan el 10%. Estos tumores se componen de astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) o de glioblastoma (grado IV de la OMS) y se originan en los hemisferios cerebrales o en estructuras profundas de la línea media. Se han implicado varias anomalías genéticas en este subgrupo de tumores en adultos y en niños, incluyendo sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Bredel et al, 1999), mutaciones de *TP53*, alteraciones de la señalización de la fosfatidilinositol 3'-cinasa por mutaciones del gen supresor tumoral *PTEN* (Raffel et al, 1999) y mutaciones de las vías de reparación del ADN (Broniscer y Gajjar, 2004). Además, algunos síndromes genéticos, como el carcinoma colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC), se asocian con el HGA (Paraf et al, 1997). Con respecto a las mutaciones de *TP53*, también se ha asociado el síndrome de Li-Fraumeni con gliomas de diferentes

grados, y la sobreexpresión de p53 se asocia con un desenlace adverso, independiente de los hallazgos histológicos y de los factores pronósticos clínicos (Pollack et al, 2002).

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas del HGA dependen de la localización anatómica del tumor, así como de la edad del paciente. Los pródromos clínicos suelen ser breves y evolucionar rápidamente, con síntomas o signos de aumento de la PIC o disfunción neurológica focal, aunque en algunos casos puede presentarse un HGA en el marco de síntomas prolongados debidos a un astrocitoma fibrilar de bajo grado (Tamber y Rutka, 2003).

Tratamiento

Las bases para sospechar un HGA son la presentación clínica y la RM craneal con contraste. Las características de la RM son una combinación de alteraciones difusas, sin aumento de la señal, y de lesiones sólidas focales con realce. Los quistes intratumorales se correlacionan a menudo con necrosis espontánea. La señal potenciada en T2 es, a menudo, más difusa, compatible con un tumor infiltrante y con un edema vasógeno asociado al tumor (Fig. 56E.8). Puede haber efecto masa importante, hidrocefalia y hemorragia intratumoral. La resección macroscópica total es el objetivo inicial del tratamiento (Pollack, 1999). Esto facilita un diagnóstico más preciso y hace que la radioterapia posterior sea tolerable. El papel establecido de la radiación en el tratamiento de niños mayores se ha desarrollado en los últimos 25 años. La quimioterapia desempeña un papel incipiente, tanto sola como combinada con la radiación. El pronóstico de los niños con HGA es malo, pero mejor que el de los adultos. Un informe del Children's Cancer Group (Wisoff et al, 1998) demostró que las tasas de supervivencia sin progresión a los 5 años para el astrocitoma anaplásico eran del 44 ± 11 % y del 22 ± 6%, respectivamente, para los niños sometidos a resección radical frente a otros tipos de intervención quirúrgica. En el caso del glioblastoma, las tasas de supervivencia sin progresión a los 5 años fueron del 26 ± 9% y del 4 ± 3%, respectivamente, para niños sometidos a resección radical, frente a otros tipos de intervención quirúrgica. La resección radical y la ausencia de inmunotización p53 son factores de riesgo favorables. El peor pronóstico lo tienen los pacientes con HGA difusos, talámicos y pontinos (Reardon et al, 1998). Varios estudios han mostrado que la quimioterapia puede ser beneficiosa en los niños con HGA. La supervivencia global a los 5 años de los niños con HGA supratentoriales tratados con quimioterapia y radiación es, aproximadamente, del 43%, frente al 18% para la radiación sola. El objetivo de la quimioterapia preirradiación es retrasar la radiación en los pacientes jóvenes, más propensos a los efectos neurocognitivos provocados por la radiación. Esta técnica es especialmente importante en los niños menores de 3 años. Se ha descrito el tratamiento con quimioterapia con dosis elevadas y trasplante autólogo de médula ósea en niños con HGA (Dunkel y Finlay, 2002). Aún se está investigando el cociente riesgo-beneficio, con informes iniciales de una respuesta global del 23%, pero con una tasa de mortalidad del 16% (Finlay et al, 1996). Se han tratado tumores troncoencefálicos difusos, infiltrantes, con dosis elevadas de quimioterapia y profilaxis con hemocitoblastos, con resultados desalentadores. Se están explorando estrategias de quimiorradiación para gliomas de alto grado en los niños, basándose en los resultados de un ensayo en pacientes adultos con glioblastoma que demostró una mejoría de la supervivencia combinando radiación y temozolomida (Stupp et al, 2005).

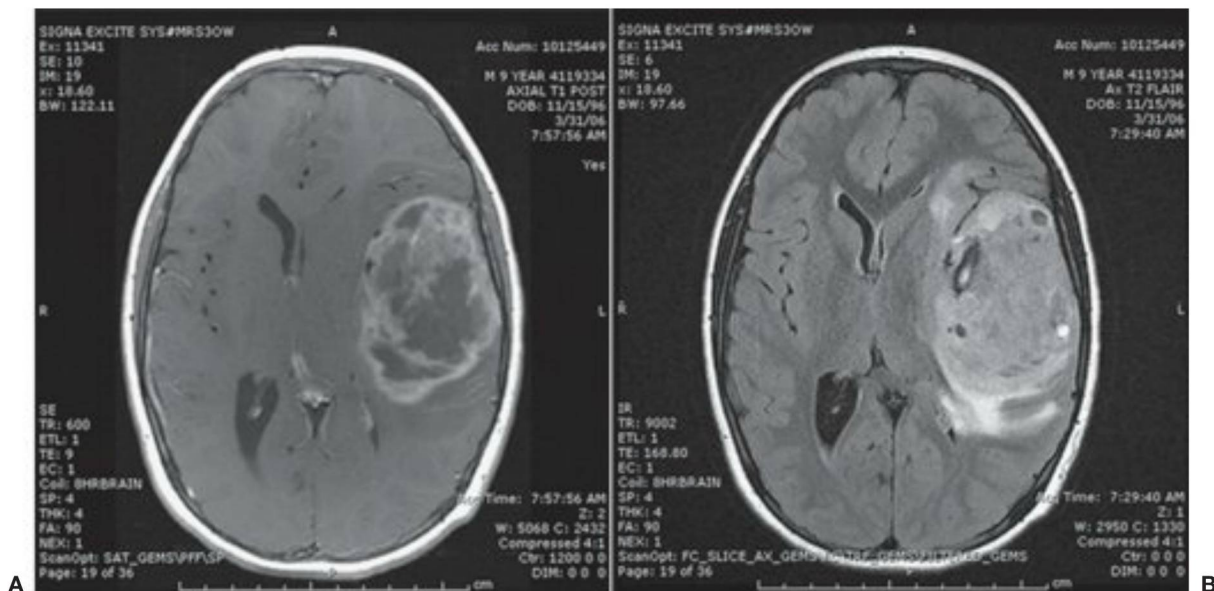


Figura 56E.8 Niño de 9 años con cefalea, vómitos y somnolencia creciente de una semana de evolución. Posteriormente, presentó dificultades para encontrar palabras, y fue visitado en el hospital local, donde una TC mostró una gran masa frontal izquierda con edema marcado y desviación de la línea media. **A**, La RM muestra una gran masa (7 x 6 cm) en el lóbulo frontal izquierdo. La imagen potenciada en T1 tras la administración de contraste muestra captación heterogénea, con zonas hipointensas compatibles con hemorragia intratumoral. **B**, Las imágenes axiales en T2 FLAIR muestran edema asociado con el tumor en el interior de los lóbulos frontal y parietal izquierdo adyacentes. La resección de la lesión mostró que se trataba de un glioblastoma (grado IV de la OMS).

Pronóstico

Los niños con gliomas de alto grado siguen teniendo un mal pronóstico a pesar de la utilización de terapia multimodal. Los dos factores fundamentales que contribuyen a prolongar la supervivencia sin progresión son la extensión de la resección quirúrgica y la aplicación de radioterapia (Pollack et al, 1995). Los pacientes con astrocitoma anaplásico tienen un pronóstico más favorable que aquellos con glioblastoma. Entre las nuevas modalidades de tratamiento se encuentran la radiocirugía y los fármacos quimioterápicos adyuvantes, como la temozolomida (Friedman et al, 2000). En la actualidad, varios fármacos en fase de experimentación se hallan en fase I y en fase II de evaluación en los niños, como es el caso del erlotinib, un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico, del antifolato pemetrexed, del antibiótico ansamicina 17-AAG oxaliplatino, del inhibidor de la farnesil-transferasa R115777 y del análogo de la rebecamicina NSC 655649 (Finlay y Zacharoulis, 2005; Kretschmar et al, 2006).

Ependimoma

Introducción

Los ependimomas son tumores gliales que se originan en las células ependimarias del SNC. Este tumor representa aproximadamente el 10% de todos los cánceres intracraneales de la infancia, y constituye el tercer tumor cerebral pediátrico, después del meduloblastoma y del astrocitoma. El 90% de los ependimomas pediátricos son intracraneales, y el

75% se originan en la fosa posterior. La mayoría de los ependimomas supratentoriales se hallan localizados en el parénquima cerebral, lejos de la superficie ependimaria, en contraste con los ependimomas infratentoriales. Los ependimomas de la médula espinal representan menos del 10% de los tumores espinales intramedulares pediátricos. En comparación, los ependimomas representan más del 50% de los tumores espinales intramedulares en los adultos (Lee et al, 2006). Los defectos genéticos más constantes en los ependimomas han sido monosomía 22 o anomalías estructurales de 22q, lo cual plantea la posibilidad de un gen supresor de tumor en el cromosoma 22 (Hulsebos et al, 1999; Suárez-Merino et al, 2005). Otros defectos moleculares que se han descrito son la expresión anormal de los receptores ERBB2y ERBB4 (Gilbertson et al, 2002), el homólogo de p53 p73 (Kamiya y Nakazato, 2002), la proteína del factor de crecimiento del endotelio vascular (Korshunov et al, 2002) o el regulador de p53 MDM2 (Suzuki e Iwaki, 2000). Los individuos con NF-2 tienen un aumento de la susceptibilidad a ependimomas intramedulares de la médula espinal (Pollack y Mulvill, 1997). Aunque el gen de la NF-2 se halla localizado en 22q12, raramente se encuentran mutaciones de NF-2 en los ependimomas esporádicos. Un reciente análisis de micromatriz multigénica de ependimomas pediátricos ha identificado un grupo de genes diferentes del NF-2 que pueden estar implicados en la génesis tumoral de los ependimomas (Suárez-Merino et al, 2005). Además, el perfil de expresión indica que ependimomas, histológicamente similares, de diferentes partes del SNC son, de hecho, subgrupos de enfermedad molecular y clínicamente diferentes (Ebert et al, 1999; Taylor et al, 2005).

Presentación clínica

Los síntomas iniciales de los endimomas infratentoriales guardan relación con su origen a partir del tejido endimario que reviste el cuarto ventrículo. Cuando el tumor llena el cuarto ventrículo se produce hidrocefalia, que causa cefalea, irritabilidad, náuseas, vómitos, ataxia y papiledema. Los tumores que se extienden fuera de uno de los agujeros de Luschka afectan a los nervios craneales inferiores y producen ronquera y disfagia. Si el tumor se extiende a través del agujero de Magendie, el paciente puede quejarse de molestias cervicales y tener torticólis. Un signo frecuente del tumor en los niños es el aumento de la circunferencia cefálica.

Los endimomas de la médula espinal se localizan, clásicamente en la región cervical. El síntoma inicial más frecuente es el dolor localizado a nivel de la lesión. Según la descripción característica, el dolor es peor por la noche, se supone que por la congestión del plexo venoso medular en decúbito. El segundo síntoma en frecuencia son las disestesias radicales, y una manifestación tardía de este síntoma es la tetraparesia espástica progresiva. Los endimomas torácicos se asocian con escoliosis. Los endimomas mixopapilares del cono medular y del filum terminal pueden manifestarse con dolor lumbar, dolor radicular, anestesia en silla de montar y disfunción esfinteriana (Nagib y O'Fallon, 1997).

Un aspecto característico en la RM de un endimoma del cuarto ventrículo es el de una masa sólida que capta contraste y que se extiende por uno de los agujeros de Luschka o por el agujero de Magendie, con hidrocefalia obstructiva asociada (Fig. 56E.9). Aunque no hay un

sistema de estadificación formal para los endimomas, el sistema de clasificación de la OMS reconoce dos grados: clásico (benigno) y anaplásico (maligno). Como los endimomas se originan, clásicamente, en el revestimiento endimario de los ventrículos, los tumores pueden extenderse por todo el neuroeje. La evaluación de los pacientes debe incluir RM con contraste del cerebro y de toda la médula espinal, así como la evaluación citológica del LCR. Se han asociado varios factores con un desenlace desfavorable en pacientes con endimomas, incluyendo una edad joven en el momento del diagnóstico, histología anaplásica, resección subtotal y un índice mitótico elevado. De éstos, el factor aislado más importante para la determinación del pronóstico parece ser el grado de resección (Perilongo et al, 1998).

Tratamiento

La primera línea de tratamiento es la cirugía, con el objetivo de la resección macroscópica total. Es factible la resección completa de los endimomas de la médula espinal y de los supratentoriales. Los avances tecnológicos, como el microscopio intraoperatorio, el aspirador ultrasónico cavitron, la ecografía intraoperatoria y la RM, así como la monitorización electrofisiológica, han reducido la morbilidad quirúrgica y ha permitido una resección más completa del tumor. En conjunto, los endimomas de la médula espinal son más fácilmente resecables que los astrocitomas, debido a la presencia de un plano de clivaje mejor delimitado.

Históricamente, se evitaba la utilización de la radiación en los niños pequeños con endimomas por el mayor riesgo de efectos adversos cognitivos, endocrinos y sobre el desarrollo. Las recomendaciones previas eran reservar la radiación para pacientes en los que no era posible una resección macroscópica total o para pacientes con enfermedad recurrente. Sin embargo, la incapacidad de la quimioterapia adyuvante para retrasar la radioterapia por un período de tiempo considerable en los pacientes jóvenes con endimomas del cuarto ventrículo, así como la llegada de la radiación conformal ha hecho que la radioterapia postoperatoria sea una opción atractiva para los pacientes pediátricos (Mansur et al, 2004; Merchant, 2002). Varios estudios indican que la radioterapia prolonga la supervivencia sin progresión tras la resección subtotal de un endimoma (McLaughlin et al, 1998). Como tal, hay una evidencia creciente a favor de la utilización de radioterapia complementaria en los endimomas de la médula espinal y supratentoriales (Merchant et al, 2004).

Como se ha indicado, no existe un papel claro para la quimioterapia adyuvante en el tratamiento de los endimomas (Siffert y Alien, 1998). Sin embargo, varias pequeñas series en pacientes con endimomas recién diagnosticados y con endimomas recurrentes han descrito respuestas objetivas a carboplatino, cisplatino, ifosfamida y etopósido. La quimioterapia se utiliza con mayor frecuencia en los lactantes y en los niños pequeños con enfermedad resecada de manera incompleta o diseminada (Duffner et al, 1998). En un estudio, la quimioterapia se asoció con una tasa de respuesta completa del 40% en pacientes que recibieron quimioterapia preirradiación por un tumor residual postoperatorio (Grill et al, 2001).

Pronóstico

Los factores pronósticos más importantes tanto para el endimoma intracraneal como para el de la médula espinal son la edad, el grado tumoral y la extensión de la resección quirúrgica (Paulino et al, 2002; Pollack et al, 1995b). Los niños menores de 3 años, los que tienen enfermedad de grado III de la OMS o los que tienen una resección

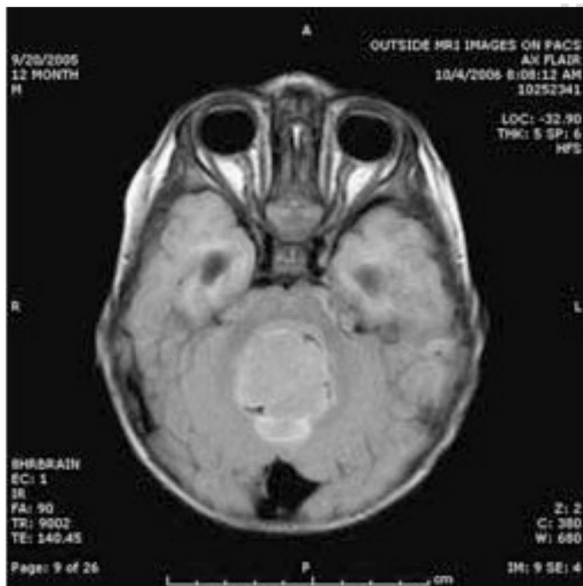


FIGURA 56E.9 Niño de 12 meses con empeoramiento del equilibrio, náuseas y vómitos de una semana de evolución. La RM del cerebro mostró un gran tumor del cuarto ventrículo (3 x 4 x 5 cm) que se extendía por ambos agujeros de Luschka, junto con hidrocefalia grave. La biopsia reveló una neoplasia glial moderadamente celular con tinción GFAP, mitosis visibles y un índice proliferativo elevado, compatible con un endimoma (grado II de la OMS).

macroscópica inferior a la total tienen menores tasas de supervivencia (Horn et al, 1999). Las supervivencias a los 5 años, la global y la sin progresión en pacientes con resecciones de ependimomas de la fosa posterior subtotal frente al total son del 25 y del 66%, respectivamente. De manera similar, el pronóstico en los pacientes con enfermedad diseminada es mucho peor (Ernestus et al, 1996). La expresión de la transcriptasa inversa de la telomerasa humana se relaciona con la supervivencia global y sin progresión de los pacientes pediátricos con ependimoma intracraneal (Tabori et al, 2006).

Tumor de plexos coroideos

Introducción

Los tumores de plexos coroideos son tumores infrecuentes de origen neuroectodérmico, que proceden del epitelio de los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales. Aunque los tumores de los plexos coroideos representan sólo del 2 al 4% de los tumores intracraneales pediátricos, este grupo supone del 10 al 20% de los tumores que se desarrollan en la infancia. Se han descrito tres variantes histológicas: papilomas de plexos coroideos (grado I de la OMS), papilomas atípicos, y carcinomas de plexos coroideos (Pencalet et al, 1998). No se han establecido criterios diagnósticos claros para los papilomas atípicos; sin embargo, la presencia de actividad mitótica (≥ 2 mitosis por 10 campos de gran aumento) es la única característica histológica que se asocia de manera independiente con la recurrencia (Jeibmann et al, 2006). Los papilomas de plexos coroideos superan a los carcinomas de plexos coroideos en una proporción de, por lo menos, 5:1. Los tumores de plexos coroideos se localizan, clásicamente, en las zonas donde existe habitualmente tejido de los plexos coroideos. La mayoría de los tumores se originan en los ventrículos laterales (50% de los casos) y en el cuarto ventrículo (40%). Los tumores procedentes de múltiples ventrículos sólo representan el 5% de casos. El carcinoma de plexos coroideos se asocia con el síndrome de Li-Fraumeni, en el que los pacientes presentan mutaciones *TP53* de la línea germinal (Kmtlikova et al, 2005). En los tumores de los plexos coroideos se dan secuencias de ADN del virus neurotrópico humano JC (Okamoto et al, 2005).

Presentación clínica

Los síntomas iniciales suelen ser secundarios a un aumento de la PTC y a hidrocefalia, e incluyen cefaleas, náuseas y vómitos. Otras posibles manifestaciones son letargia, crisis epilépticas y retraso del crecimiento. A la exploración física se encuentra a menudo papiledema. Los lactantes pueden mostrar irritabilidad, letargia, vómitos, una fontanela tensa y macrocefalia con separación de las suturas. Se sospecha el diagnóstico cuando se visualiza un gran tumor que capta contraste en el ventrículo lateral mediante RM craneal (Fig. 56E.10). Son características de los tumores de los plexos coroideos las masas intraventriculares, que se realzan con contraste, multilobulares y calcificadas.

Tratamiento

El diagnóstico clínico de un tumor de los plexos coroideos debe considerarse en un niño pequeño con características sugestivas de hidrocefalia y aumento de la PTC. La macrocefalia y la letargia indican la necesidad de realizar una RM craneal con contraste. Son características de los tumores de los plexos coroideos las masas intraventriculares realzadas con contraste con una forma peculiar «en coliflor» en la RM. Un obstáculo muy importante para la extirpación quirúrgica de

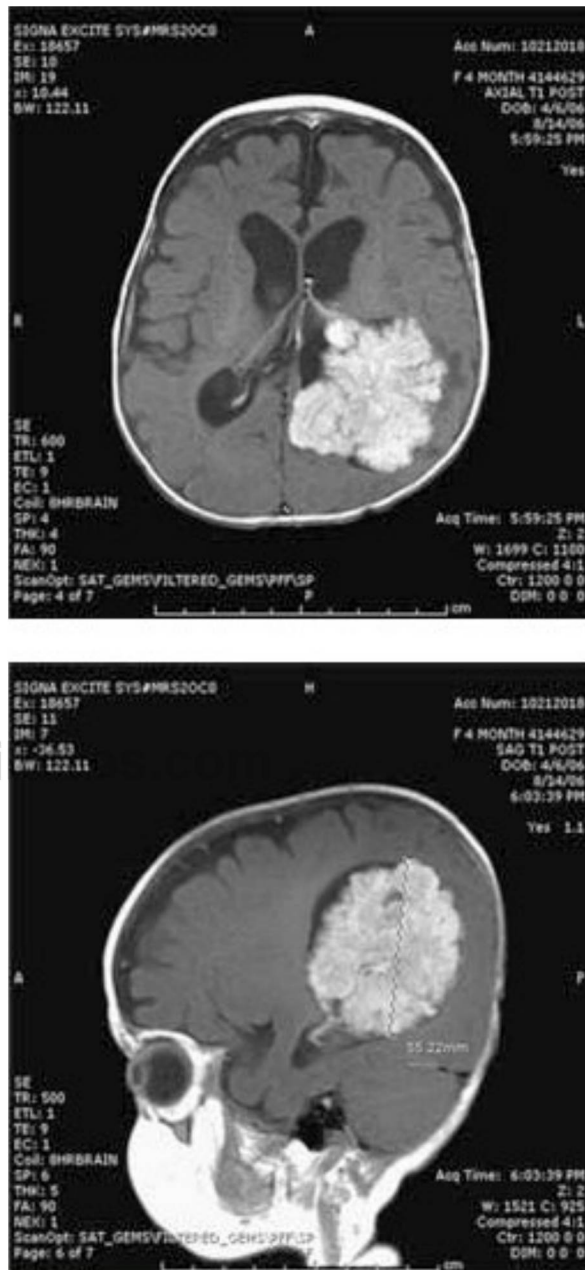


FIGURA 56E. 10 Niño de 4 meses que presentaba irritabilidad y macrocefalia. La RM con contraste muestra una gran masa heterogénea que capta ávidamente el contraste, centrada en el trigono y en el cuerpo del ventrículo lateral izquierdo, compatible con un papiloma de los plexos coroideos. En el interior de la masa se identifican huecos de flujo vascular, que parecen demostrar una frondosa arquitectura interna papilar. Ramas de las arterias coroideas posteriores izquierdas irrigan la lesión y estructuras vasculares prominentes drenan en las venas cerebrales internas a nivel del agujero de Monro.

estos tumores es la rica red vascular existente en su interior. El plexo coroideo recibe su irrigación de las arterias coroideas anterior y posterior, ramas de la arteria carótida interna, y de la arteria cerebral posterior. La extensión de la resección quirúrgica es el factor aislado más importante que determina el pronóstico de un papiloma de plexos coroideos. El objetivo primordial del tratamiento para los tumores de plexos coroideos, tanto de bajo grado como de alto grado, es la resección macroscópica total. Se han explorado distintas pautas con múltiples fármacos para los papilomas de plexos coroideos; los datos preliminares indican que los carcinomas de plexos coroideos son tumores quimiosensibles. El papel de la radiación complementaria es objeto de controversia. Se reserva la radiación para niños menores de 3 años, para los que han sido sometidos a una resección subtotal y para los que presentaban características malignas en el tumor o diseminación del mismo a lo largo del neuroeje.

Pronóstico

La resección macroscópica total es a menudo curativa para el papiloma de plexos coroideos. Aunque estos tumores benignos pueden diseminarse en el LCR, estos casos tienden a ser clínicamente asintomáticos. El pronóstico es considerablemente peor para los carcinomas de plexos coroideos. Estos últimos pueden producir metástasis nodulares a lo largo de las vías del LCR. Aunque se han propuesto varios regímenes de quimioterapia adyuvante para el tratamiento de los carcinomas de plexos coroideos, no se ha establecido ningún tratamiento estándar (Greenberg, 1999).

Craneofaringioma

Introducción

Los craneofaringiomas son los tumores no gliales más frecuentes en los niños, y son responsables del 3 al 5% de todos los tumores intracraneales pediátricos. El intervalo del pico de edad para el diagnóstico de este tumor es de 6 a 14 años. Son tumores de crecimiento lento que surgen en la silla turca y en la región paraselar, extendiéndose con frecuencia a las cisternas paraselares e invadiendo, en ocasiones, las estructuras corticales y vasculares adyacentes. Aunque estos tumores son histológicamente benignos, la compresión de estructuras intracraneales críticas puede producir disfunción hipofisaria, hipotalámica y óptica. Como resultado, estos pacientes tienen, a menudo, evoluciones médicas complicadas y secuelas a largo plazo.

Presentación clínica

El comienzo característico es insidioso, y es frecuente una historia de uno a dos años de síntomas lentamente progresivos. Estos síntomas pueden incluir pérdida de visión progresiva, retraso de la maduración sexual, retraso del crecimiento, ganancia ponderal y diabetes insipida. A la larga, la extensión del tumor en el hipotálamo, el tercer ventrículo y el sistema límbico produce una intensa disfunción endocrina. Más del 70% de los niños tienen, en el momento del diagnóstico, deficiencia de la hormona de crecimiento, hidrocefalia obstructiva, déficit de la memoria a corto plazo y enlentecimiento psicomotor. La característica inicial en los adultos jóvenes es el hipopituitarismo,

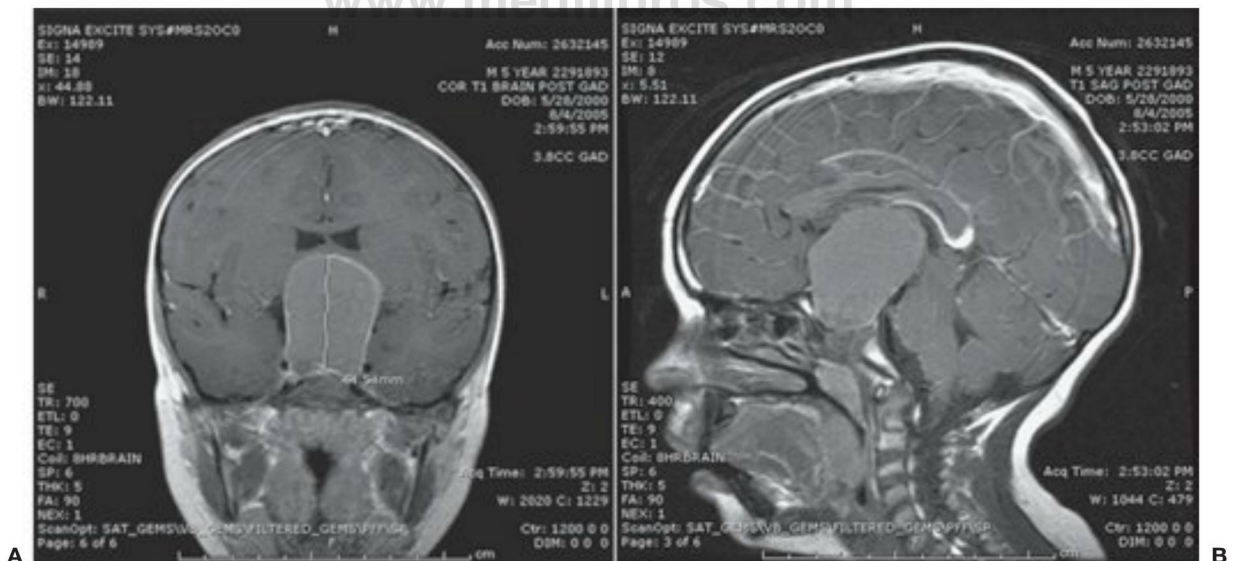


FIGURA 56E. 1 Niño de 5 años con pérdida de la visión progresiva de varios meses de evolución, que culminó en ceguera del ojo izquierdo y comienzo súbito de exotropía izquierda. La TC inicial mostró una gran masa supraselar con calcificaciones en el borde periférico. La RM con contraste demostró una lesión ligeramente hiperintensa en las imágenes potenciadas en T1, que medía 4,3 x 4,2 x 3,7 cm. El tercer ventrículo estaba comprimido, pero no se observaban signos de hidrocefalia obstructiva. **A**, Las imágenes coronales tras la administración de contraste revelan un realce periférico de la lesión. **B**, Las imágenes sagitales revelan un nivel líquido con capas, compatible con hallazgos de una neoplasia quística. Los estudios radiológicos eran compatibles con el diagnóstico de craneofaringioma. El análisis anatomopatológico confirmó el diagnóstico radiológico e identificó que la lesión era de tipo adamantinomatosa.

incluyendo el síndrome amenorrea-galactorrea en las mujeres e impotencia en hombres. Los craneofaringiomas se clasifican en los tipos adamantinomatoso y papilar. Los craneofaringiomas adamantinomatosos son más frecuentes, se observan en niños y en adultos y, clásicamente, presentan áreas quísticas y sólidas, con calcificaciones. Los tumores papilares, que se encuentran de forma casi exclusiva en los adultos, son predominantemente sólidos, sin calcificaciones, y son menos infiltrantes. El aspecto en la RM craneal con contraste (v. Fig. 56E.11) es el de una masa supraselar que se realiza con contraste, multiquística y sólida que, si es suficientemente grande, se asocia con hidrocefalia y estiramiento de los nervios ópticos y del quiasma óptico (Brunei et al, 2002).

Tratamiento

La extirpación quirúrgica del tumor es el tratamiento más eficaz, y la resección microquirúrgica completa es el tratamiento de elección de los craneofaringiomas recién diagnosticados. Con frecuencia, se utilizan los abordajes quirúrgicos transcraneal o transesfenoidal. La resección transesfenoidal es el método preferido para los tumores de localización subdiafragmática, y se asocia con una menor incidencia de diabetes insípida postoperatoria. A pesar de la accesibilidad a la cirugía de muchos de estos tumores, la resección radical no es garantía de una supervivencia sin recurrencias. Además, una resección enérgica puede causar complicaciones hipotalámicas y visuales. Otra aproximación al craneofaringioma combina una resección quirúrgica menos enérgica con radioterapia, en un intento por conservar o mejorar la calidad de vida y mantener el control del tumor (Marchal et al, 2005; Saint-Rose et al, 2005). Se utilizan técnicas radioquirúrgicas para los tumores quirúrgicamente irrecesables o recurrentes. Las complicaciones a largo plazo de la radiación de los craneofaringiomas incluyen cánceres secundarios, neuropatía óptica y lesión vascular que conduce a la enfermedad moyamoya. Una forma de ganar tiempo es la instilación de agentes esclerosantes, como la bleomicina o el ^{32}P en los quistes tumorales (Kim et al, 2006). Sin embargo, el tumor sólido suele progresar, y la radioterapia externa posterior es difícil debido a la dosimetría imprevisible del ^{32}P (Hasegawa et al, 2004). El tratamiento de los craneofaringiomas recurrentes se realiza mediante resección repetida, radioterapia o quimioterapia (Kalapurakal, 2005; Takahashi et al, 2005).

Pronóstico

Los factores más importantes que guardan relación con la supervivencia sin progresión son la extensión de la resección y la administración de radioterapia postoperatoria. La recurrencia se produce en el 30% de los casos tras la resección total, y en el 57% tras una resección subtotal. La tasa de recurrencia se reduce al 30% cuando la radioterapia sigue a la resección subtotal. Lamentablemente, la mayoría de los supervivientes a largo plazo sufren una importante morbilidad relacionada con el panhipopituitarismo, la alteración cognitiva y la obesidad (Karavitaki et al, 2005; Kendall-Taylor et al, 2005; Pedreira et al, 2006).

Tumor de células germinales

Introducción

Los tumores de células germinales son los más prevalentes de la región pineal y representan aproximadamente del 3 al 5% de los cánceres intracraneales de la infancia en Estados Unidos. Estos tumores son mor-

fológicamente homólogos de los tumores de células germinales que tienen su origen en las gónadas. Los tumores de células germinales del SNC se clasifican en dos grados clínicos que guardan relación con la respuesta a la quimioterapia adyuvante: germinomas puros (60%) y tumores de células germinales no germinomatosos (40%). Los tumores de células germinales no germinomatosos (NGGCT) incluyen el carcinoma de células embrionarias, los teratomas maduros e inmaduros, los tumores del seno endodérmico, los coriocarcinomas y los tumores de células germinales mixtos. La mayoría de los tumores de células germinales (95%) se originan en estructuras de la línea media del SNC, el 40% aproximadamente en la cisterna supraselar, el 50% aproximadamente en la región pineal y aproximadamente el 5% afectan a ambos sitios en el momento del diagnóstico. Los germinomas son los tumores más frecuentes de la región pineal; los NGGCT y los germinomas tienen su origen, con igual frecuencia, en la región supraselar. Los tumores de células germinales intracraneales aparecen, principalmente, en la segunda y en la tercera décadas de la vida. Los tumores de la región pineal son más frecuentes en los hombres, a pesar de que los tumores de la región supraselar tienen igual frecuencia en ambos sexos. Por razones que se desconocen, los pacientes japoneses parecen tener una elevada incidencia de tumores de células germinales intracraneales (Packer et al, 2000).

Presentación clínica

Los pacientes diagnosticados de tumores de células germinales supraselares pueden presentar pródomos prolongados, de hasta varios años de duración. Los primeros síntomas suelen incluir la disfunción endocrina, con mayor frecuencia síntomas de diabetes insípida, y los pacientes presentan polidipsia y poliuria. A la larga, pueden presentarse otras manifestaciones endocrinas, como retraso o detención del crecimiento, pubertad precoz e hipotiroidismo. La pérdida de la visión y los síntomas de aumento de la PIC son manifestaciones tardías, cuando el tumor ha alcanzado un gran tamaño o se ha extendido con una distribución periventricular. Los tumores que se originan en la región pineal pueden producir cefalea, náuseas y vómitos debido a la hidrocefalia obstructiva. Se puede producir limitación de la mirada vertical, nistagmo convergente, alteración de los reflejos pupilares y diplopia debido a la compresión de las estructuras periacueductales (síndrome de Parinaud). A menudo, está presente un papiledema secundario al aumento de la PIC debido a hidrocefalia obstructiva. Los tumores de células germinales pueden causar pubertad precoz por la liberación de la subunidad p de la gonadotropina coriónica humana ((3-HCG) (Ogino et al, 2005).

Tratamiento

Es necesaria la RM craneal con contraste para la evaluación de los tumores de la región pineal. Clásicamente, los germinomas puros son isointensos en las imágenes potenciadas en T1 y ligeramente hiperintensos en las imágenes potenciadas en T2, con captación de contraste intensa y homogénea (Fig. 56E. 12). Puede haber quistes o calcificaciones intratumorales. Los NGGCT (p. ej., tumores de células germinales mixtos o teratomas) tienen a menudo un aspecto más heterogéneo debido a una mezcla de componentes benignos y malignos o, en el caso de los teratomas, porque el tumor está compuesto de tejido de las tres capas germinales. No se puede determinar el tipo específico de tumor de la región pineal sólo por el aspecto radiográfico. Como la lista de posibles tumores en localizaciones supraselar o pineal es extensa, los pacientes necesitan, clásicamente, confirmación histológica o bioquímica de la histología específica del tumor para un óptimo tratamiento.



FIGURA 56E. 1 2 Niño de 10 años que presentaba cefalea, fatiga y diplopia de 18 meses de evolución. **A**, La RM craneal con contraste mostró una lesión en la masa pineal, bien circunscrita, con captación homogénea del contraste, que medía 3,6 x 2,9 x 3,0 cm. **B**, Se observó que la masa se extendía hacia delante en la cara posterior del tercer ventrículo y hacia abajo en el mesencéfalo, con compresión del techo. En el receso infundibular del tercer ventrículo puede observarse una segunda masa con realce homogéneo, compatible con diseminación subaracnoidea de la enfermedad. El paciente fue sometido a una biopsia que demostró que esta lesión era un germinoma puro (sin otros elementos mixtos de células germinales). El análisis inmunohistoquímico demostró que las células tumorales eran positivas a la fosfatasa alcalina placentaria y a PAS, pero negativas a la (5-gonadotropina coriónica humana y a la a-fetoproteína.

La confirmación histológica puede no ser necesaria en los pacientes con concentraciones elevadas de marcadores tumorales (a-fetoproteína o P-HCG) en el LCR lumbar, compatibles con un NGGCT (Seregini et al, 2002). Los marcadores tumorales en el LCR pueden indicar el tipo específico de tumor subyacente, y son útiles como parámetros a seguir durante el curso del tratamiento (Tabla 56E.5). Se produce una elevación de la a-fetoproteína en los tumores del seno endodérmico y en los carcinomas embrionarios, mientras que un nivel elevado de P-HCG sugiere un coriocarcinoma. Los germinomas puros pueden presentar ligeras elevaciones de la P-HCG en el LCR de hasta 50 mUI/ml. Las isoenzimas de la lactato deshidrogenasa y la fosfatasa alcalina placentaria también son detectables en el LCR de los pacientes con germinoma.

El estándar actual de tratamiento de los tumores de la región pineal incluye biopsia, para el diagnóstico tisular y posible resección, dependiendo del tipo tumoral específico. Por ejemplo, nunca es apropiada la resección de los germinomas puros, debido a su sensibilidad a la radiación y a la quimioterapia, pero es razonable durante el curso del tratamiento de los NGGCT. La evaluación preoperatoria debe incluir RM craneal y espinal con contraste, marcadores tumorales en suero y LCR (si se puede realizar una punción lumbar de forma segura), citología del LCR, evaluación de las funciones hipofisaria y endocrina, y evaluación del campo visual. Es necesaria la evaluación de la médula y del LCR, porque los tumores de células germinales son capaces de sembrar el neuroje por medio del LCR. En caso de hidrocefalia obstructiva, la ventriculostomía preoperatoria del tercer ventrículo puede elimi-

TABLA 56E.5

Marcadores tumorales para los tumores de células germinales

TUMOR	AFP	P-HCG LDH PLAP
Germinoma		+++
Coriocarcinoma		+++
Carcinoma embrionario	+	++
Tumores del seno endodérmico	+++	
Teratomas malignos	+/-	

AFP: a-fetoproteína; p-HCG: p-gonadotropina coriónica humana; LDH: lactato deshidrogenasa; PLAP: fosfatasa alcalina de tipo placentario.

nar la necesidad de una derivación VP, que podría acarrear el riesgo de infección y de diseminación peritoneal del tumor. Además, puede lograrse la biopsia endoscópica del tumor durante la ventriculostomía del tercer ventrículo. La resección es el procedimiento de elección en los tumores no germinomatosos de la región pineal, una vez establecido el diagnóstico. Puede ser curativa en las lesiones benignas, como un teratoma puro, y puede mejorar el pronóstico en los pacientes con tumores malignos. Además, la resección proporciona abundante tejido para evitar posibles errores diagnósticos debidos a error de la muestra, especialmente en los tumores

mixtos. Es adecuada una RM espinal con contraste, para descartar diseminación por el LCR, 2 semanas o más después de la intervención quirúrgica. En comparación, es esencial una RM craneal con contraste en las primeras 48 horas del postoperatorio para evaluar la extensión de la resección. Las complicaciones más frecuentes de la cirugía de la región pineal son dismotilidad ocular, ataxia y alteración del estado mental. Otras complicaciones menos frecuentes incluyen convulsiones, hemiparesia, defectos del campo visual, meningitis aséptica y hemorragia intratumoral.

La radiación se emplea con frecuencia en el tratamiento de los tumores de células germinales del SNC, y la radiosensibilidad está determinada por la histología del tumor. Los germinomas son el tipo más radiosensible, con una supervivencia sin progresión a los 5 años del 90%, mientras que los NGGCT tienen una supervivencia a los 5 años del 30 al 40% (Ogawa et al, 2004). Existen varias alternativas terapéuticas para el tratamiento de los germinomas intracraneales. Suele administrarse radiación sola en dosis relativamente elevadas y grandes volúmenes (ventricular o craneoespinal completa) incluso para enfermedad localizada. Aunque la supervivencia a los 10 años oscila entre el 80 y el 90%, los niños sufren a menudo las consecuencias tardías de la radiación. Alternativamente, la utilización de quimioterapia seguida de radioterapia basada en la respuesta permite una reducción selectiva no sólo de la dosis, sino también del volumen de radiación en los pacientes cuyos tumores regresan por completo después de dos a cuatro tandas de quimioterapia (Kretschmar et al, 2006). En los NGGCT, se requiere una quimioterapia más energética (Kellie et al, 2002, 2004) y radioterapia con dosis elevadas/gran volumen para mejorar la supervivencia.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con tumores en la región pineal depende de la histología. La resección quirúrgica puede ser curativa en los pineocitomas y ependimomas. Los pacientes con pineocitomas anaplásicos y pineoblastomas tienen un pronóstico mucho peor. Los germinomas tienen un pronóstico excelente debido a su sensibilidad a la radiación y a la quimioterapia. Sin embargo, los NGGCT tienden a tener un mal pronóstico. Los tumores de células germinales recurrentes pueden responder a la quimioterapia o a la radioterapia de último recurso.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO EN NIÑOS CON TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO

El médico debe tener en cuenta los posibles efectos adversos del tratamiento antes de decidir una modalidad terapéutica, en particular para un niño con un tumor del sistema nervioso. En efecto, el perfil de los posibles efectos tardíos de un tratamiento frente a los de otro es el que determina, a menudo, la modalidad que se debe aplicar. La importancia particular de este concepto en neurooncología pediátrica es doble. En primer lugar, el sistema nervioso en desarrollo es especialmente vulnerable a los efectos tóxicos de la quimioterapia y de la radiación, en comparación con el de los adultos. En segundo lugar, la supervivencia a largo plazo de varios tipos de tumores intracraneales pediátricos permite la aparición de algunos efectos tardíos (cánceres secundarios) y tiene implicaciones sobre la calidad de vida de estos pacientes.

Cirugía

Aunque la resección macroscópica total es el objetivo de la cirugía para la mayoría de los tipos de tumores intracraneales, la lesión local producida al tejido neural elocuente y las complicaciones postoperatorias, como la infección, pueden causar una mayor lesión neurológica. Son frecuentes los síndromes neurológicos específicos, como el mutismo cerebeloso, tras la cirugía por tumores de la fosa posterior. Además, las derivaciones VP se hallan expuestas a infecciones y a mal funcionamiento, que puede requerir intervención adicional.

Radioterapia

La radioterapia puede producir efectos subagudos y tardíos sobre el SNC. Los efectos subagudos incluyen el síndrome de somnolencia por radiación y el signo de Lhermitte. El síndrome de somnolencia por radiación se presenta en 1 o 2 meses después de la irradiación craneal de gran volumen. Los pacientes, clásicamente, se vuelven letárgicos y anoréxicos, y pueden presentar síntomas que reproducen los del tumor inicial. En la mayoría de los casos, el síndrome se resuelve espontáneamente en 3 meses, pero en ocasiones hacen falta corticoides en dosis bajas (Ryan, 2000). El signo de Lhermitte, una sensación de choques eléctricos que descienden por la columna vertebral al flexionar el cuello, suele aparecer a los pocos meses de la radiación medular cervicotorácica (Lewanski et al, 2000). Suele resolverse espontáneamente en unos meses. Las consecuencias tardías de la irradiación del SNC incluyen déficits cognitivos progresivos, como la alteración de la memoria o las discapacidades del aprendizaje (Mulhem et al, 1999).

Es interesante destacar que se produce una encefalopatía en los niños con LLA que recibieron metotrexato intratecal e intravenoso (Lovblad et al, 1998) y radioterapia holocraneal (Hertzberg et al, 1997). Se han descrito hallazgos similares con la citarabina en dosis elevadas. Estos pacientes pueden desarrollar un declive cognitivo progresivo, así como convulsiones. En su forma grave, el niño acaba demenciado e incapacitado. La RM y la TC muestran una leucomalacia periventricular difusa y calcificaciones. A menudo, se produce leucoencefalopatía después de la administración de metotrexato intravenoso en dosis elevadas tras irradiación holocraneal; debe evitarse esta secuencia de tratamientos.

Puede producirse necrosis por radiación tras la administración de radiación al tumor y al cerebro circundante. El tejido cerebral y tumoral necrótico puede originar un efecto masa, edema y refuerzo en la RM con contraste. Esta complicación de la radiación puede ser indistinguible de la progresión o de la recurrencia del tumor en los estudios convencionales de neuroimagen. De hecho, la radionecrosis cerebral puede producir síntomas idénticos a los de un tumor en expansión, incluyendo déficits neurológicos focales progresivos, crisis epilépticas y aumento de la PIC. El tratamiento de la radionecrosis cerebral con corticoides puede producir una mejoría de los síntomas clínicos y una reducción de la captación de contraste en los estudios de TC o RM. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular, reduce la permeabilidad vascular cerebral y confiere algún beneficio clínico a los adultos con radionecrosis cerebral (González et al, 2007). Sin embargo, a menudo es necesaria la citorreducción quirúrgica para reducir el efecto masa y la PIC aumentada. La afectación de pequeños vasos sanguíneos cerebrales puede causar ictus isquémicos. A largo plazo, el desarrollo de múltiples vasos colaterales pequeños puede tener como resultado un patrón de alteración vascular de tipo moyamoya que, a su vez, aumenta el riesgo de ictus o de hemorragia cerebral.

Se han observado cánceres secundarios, incluyendo gliomas de alto grado, meningiomas atípicos (Santoro et al, 2002) y schwannomas, en el campo de tratamiento varios años después de completada la radioterapia. Los pacientes con síndrome de Turcot, síndrome de Gorlin y NF-1 tienen una mayor probabilidad de presentar un glioma maligno secundario tras la radioterapia, en comparación con los pacientes sin estas condiciones (Stavrou et al, 2001). Esto proporciona una base adicional para diferir, cuando sea posible, la radioterapia en los gliomas de alto grado.

El retraso del crecimiento en los niños con tumores cerebrales suele ser multifactorial. La radiación que afecta a la hipófisis puede incidir también en la producción y la liberación de hormona del crecimiento. Además, la radiación medular, como parte del tratamiento craneomedular, afecta al crecimiento de los huesos vertebrales. La mielopatía también puede ser una consecuencia de la radiación medular.

Quimioterapia

La mielosupresión es el efecto adverso hematológico más frecuente de la quimioterapia. Aunque esta toxicidad suele ser reversible al suspender la quimioterapia, algunos pacientes desarrollan citopenias prolongadas. Estos pacientes tienen el riesgo de sufrir infecciones recurrentes y oportunistas debido a la neutropenia, riesgo de hemorragia debido a la trombocitopenia, así como fatiga, síncope y riesgo de isquemia cardíaca y cerebral debido a la anemia.

Los cánceres secundarios también son un posible efecto tardío de la quimioterapia. En los niños, la leucemia mielógena es el tipo más frecuente de cáncer secundario provocado por la quimioterapia. Los agentes alquilantes, los fármacos derivados del platino y el etopósido son los que se hallan implicados con mayor frecuencia.

La neuropatía periférica es un frecuente efecto tardío de varias quimioterapias (Quasthoff y Hartung, 2002). El cisplatino y el carboplatino afectan principalmente a la propiocepción, y no afectan al dolor ni a la sensación térmica. Los síntomas iniciales habituales son disestesias dolorosas y sensaciones de hormigueo en los dedos de los pies y, posteriormente, en los de las manos, pero sin afectación de las fibras motoras. En contraste, la vincristina produce una neuropatía motosensorial. Los primeros síntomas suelen ser hormigueo en los dedos de las manos y de los pies. Clásicamente, el primer signo objetivo es la pérdida de los reflejos del tobillo. El uso continuado lleva a arreflexia y a debilidad motora que afecta a los dorsiflexores de los pies. Los pacientes con neuropatías preexistentes pueden acabar tetraparéticos después del tratamiento con vincristina. Pueden observarse síndromes cerebelosos, de comienzo agudo, con citarabina en dosis elevadas y, en ocasiones, con 5-fluorouracilo. Estas complicaciones suelen ser reversibles en el plazo de 2 semanas, pero puede producirse un daño grave e irreversible en las células de Purkinje con el uso prolongado del fármaco (varios meses, si se reintroduce el mismo [Friedman y Shetty, 2001]). En los tratamientos prolongados con metotrexato o citarabina intratecales se produce mielopatía transversa. El riesgo es mayor cuando se combinan con irradiación medular.

RESUMEN

Los tumores intracraneales pediátricos tienen una histología, localización y tratamiento más diverso en los niños que el espectro de tumores que se presentan en los adultos. En contraste con la localización de los tumores intracraneales primarios en los adultos, los tumores de la fosa posterior predominan en los niños. Los tumores

intracraneales pediátricos presentan una gran variedad de síntomas, que suelen comprender cambios de la personalidad, náuseas, vómitos y cefaleas matutinas. Los déficits neurológicos pueden no hacerse evidentes hasta 1 o 2 meses después del comienzo de los síntomas. Un diagnóstico anatomopatológico preciso es esencial para el tratamiento de los tumores intracraneales pediátricos. Además, algunos cánceres tienen un curso benigno y un buen pronóstico tras la resección macroscópica total, a pesar de un aspecto maligno en la RM y por microscopía óptica (p. ej., un XAP). De manera similar, otros tumores, como un DNET o un neurocitoma central, pueden confundirse con oligodendrogliomas. Debido a los posibles efectos secundarios importantes de la radioterapia y de la quimioterapia adyuvantes, se deben reservar estas modalidades para los tumores malignos con mal pronóstico. La determinación del pronóstico y del tratamiento de los tumores intracraneales pediátricos se lleva a cabo mediante factores como la anatomía patológica, la extensión de la resección, la edad del paciente y la presencia o ausencia de metástasis. La quimioterapia está adquiriendo un papel cada vez más importante en el tratamiento de muchos tipos de tumores malignos en los niños. En muchos casos, la quimioterapia puede mejorar la supervivencia y reducir las posibilidades de neurotoxicidad al retrasar la necesidad de radioterapia en los niños pequeños.

Bibliografía

- Allen, J. C., & Siffert, J. 1996, Contemporary chemotherapy issues for children with brain stem gliomas, *Pediatr Neurosurg*, vol. 24, pp. 98-102
- Arita, K., Kurisu, K., Sugiyama, K., et al. 2003, Long-term results of conventional treatment of diencephalic pilocytic astrocytoma in infants, *Childs Nerv Syst*, vol. 19, pp. 145-151
- Aryan, H. E., Meltzer, H. S., Lu, D. C., et al. 2005, Management of pilocytic astrocytoma with diffuse leptomeningeal spread: two cases and review of the literature, *Childs Nerv Syst*, vol. 21, pp. 477-481
- Bachli, H., Avoledo, P., Gratzl, O., & Tolnay, M. 2003, Therapeutic strategies and management of desmoplastic infantile ganglioglioma: two case reports and literature overview, *Childs Nerv Syst*, vol. 19, pp. 359-366
- Bambakidis, N. C., Robinson, S., Cohen, M., & Cohen, A. R. 2002, Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system: clinical, radiographic and pathologic features, *Pediatr Neurosurg*, vol. 37, pp. 64-70
- Barone, G., Maurizi, R., Tamburrini, G., & Riccardi, R. 2006, Role of temozolomide in pediatric brain tumors, *Childs Nerv Syst*, vol. 22, pp. 652-661
- Biegel, J. A. 2006, Molecular genetics of atypical teratoid/rhabdoid tumors, *Neurosurg Focus*, vol. 20, p. El 1
- Biegel, J. A., Tan, L., Zhang, F., et al. 2002, Alterations of the *hSNF5/INI1* gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors, *Clin Cancer Res*, vol. 8, pp. 3461-3467
- Bredel, M., Pollack, I. F., Hamilton, R. L., & James, C. D. 1999, Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in high-grade non-brainstem gliomas of childhood, *Clin Cancer Res*, vol. 5, pp. 1786-1792
- Broniscer, A., & Gajjar, A. 2004, Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist, *Oncologist*, vol. 9, pp. 197-206
- Brunei, H., Raybaud, C., Peretti-Viton, P., et al. 2002, [Craniopharyngioma in children: MRI study of 43 cases], *Neurochirurgie*, vol. 48, pp. 309-318
- Bums, A. S., Jaros, E., Cole, M., et al. 2002, The molecular pathology of p53 in primitive neuroectodermal tumours of the central nervous system, *Br J Cancer*, vol. 87, pp. 1117-1123
- Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). 2005, *Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002*, CBTRUS, Hinsdale, IL

- Chi, S. N., Gardner, S. L., Levy, S. K., et al. 2004, Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma, *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 4881-4887
- Cohen, B. H., Zeltzer, P. M., Boyett, J. M., et al. 1995, Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Children's Cancer Group randomized trial, *J Clin Oncol*, vol. 13, pp. 1687-1696
- Crino, P. B., Nathanson, K. L., & Henske, E. P. 2006, The tuberous sclerosis complex, *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 1345-1356
- Cummings, T. J., Provenzale, J. M., Hunter, S. B., et al. 2000, Gliomas of the optic nerve: histological, immunohistochemical (MIB-1 and p53), and MRI analysis, *Acta Neuropathol (Berl)*, vol. 99, pp. 563-570
- Daumas-Duport, C., Beuvon, F., Varlet, P., & Fallet-Bianco, C. 2000, Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications, *Ann Pathol*, vol. 20, pp. 413-428
- Deliganis, A. V., Geyer, J. R., & Berger, M. S. 1996, Prognostic significance of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) in childhood optic glioma, *Neurosurgery*, vol. 38, pp. 1114-1118
- De Munnynck, K., Van Gool, S., Van Calenberg, F., et al. 2002, Desmoplastic infantile ganglioglioma: a potentially malignant tumor? *Am J Surg Pathol*, vol. 26, pp. 1515-1522
- Duffner, P. K., Krischer, J. P., Sanford, R. A., et al. 1998, Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas, *Pediatr Neurosurg*, vol. 28, pp. 215-222
- Dunkel, I. J., & Finlay, J. L. 1996, High dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for patients with medulloblastoma, *J Neuro-oncol*, vol. 29, pp. 69-74
- Dunkel, I. J., & Finlay, J. L. 2002, High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for brain tumors, *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 41, pp. 197-204
- Eberhart, C. G., Kepner, J. L., Goldthwaite, P. T., et al. 2002, Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study, *Cancer*, vol. 94, pp. 552-560
- Ebert, C., von Haken, M., Meyer-Puttlitz, B., et al. 1999, Molecular genetic analysis of ependymal tumors, *Am J Pathol*, vol. 155, pp. 627-632
- Emestus, R. I., Schroder, R., Stutzer, H., & Klug, N. 1996, Prognostic relevance of localization and grading in intracranial ependymomas of childhood, *Childs Nerv Syst*, vol. 12, pp. 522-526
- Fernandez, C., Figarella-Branger, D., Girard, N., et al. 2003, Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors—a retrospective study of 80 cases, *Neurosurgery*, vol. 53, pp. 544-555
- Fernandez-Teijeiro, A., Betensky, R. A., Sturla, L. M., et al. 2004, Combining gene expression profiles and clinical parameters for risk stratification in medulloblastoma, *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 994-998
- Finelli, D. A., Shurin, S. B., & Bardenstein, D. S. 1995, Trilateral retinoblastoma: two variations, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 16, pp. 166-170
- Finlay, J. L., Goldman, S., Wong, M. C., et al. 1996, Pilot study of high dose thiopos and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent central nervous system tumors, *J Clin Oncol*, vol. 14, pp. 2495-2503
- Finlay, J. L., & Zacharoulis, S. 2005, The treatment of high grade gliomas and diffuse intrinsic pontine tumors of childhood and adolescence: a historical—and futuristic—perspective, *J Neuro-oncol*, vol. 75, pp. 253-266
- Fleischman, A., Brae, C., Poussaint, T. Y., et al. 2005, Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance, *Pediatrics*, vol. 115, pp. e742-e748
- Friedman, H. S., Kerby, T., & Calvert, H. 2000, Temozolomide and treatment of malignant glioma, *Clin Cancer Res*, vol. 6, pp. 2585-2597
- Friedman, J. H., & Shetty, N. 2001, Permanent cerebellar toxicity of cytosine arabinoside (AraC) in a young woman, *Mov Disord*, vol. 16, pp. 575-577
- Gajjar, A., Sanford, R. A., Heideman, R., et al. 1997, Low-grade astrocytoma: a decade of experience at St. Jude Children's Research Hospital, *J Clin Oncol*, vol. 15, pp. 2792-2799
- Gardner, S. L. 2004, Application of stem cell transplant for brain tumors, *Pediatr Transplantation*, vol. 8, suppl. 5, pp. 28-32
- Gelabert-Gonzalez, M., & Fernandez-Villa, J. 2001, Mutism after posterior fossa surgery. Review of the literature, *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 103, pp. 111-114
- Giannini, C., Scheithauer, B. W., Burger, P. C., et al. 1999, Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? *Cancer*, vol. 85, pp. 2033-2045
- Gilbertson, R. J. 2004, Medulloblastoma: signaling a change in treatment, *Lancet Oncol*, vol. 5, pp. 209-218
- Gilbertson, R. J., Bentley, L., Hernán, R., et al. 2002, ERBB receptor signaling promotes ependymoma cell proliferation and represents a potential novel therapeutic target for this disease, *Clin Cancer Res*, vol. 8, pp. 3054-3064
- Goldwein, J. W., Radcliffe, J., Johnson, J., et al. 1996, Updated results of a pilot study of low dose craniospinal irradiation plus chemotherapy for children under five with cerebellar primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma), *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 34, pp. 899-904
- Gonzalez, J., Kumar, A. J., Conrad, C. A., & Levin, V. A. 2007, Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 67, pp. 323-326
- Greenberg, M. L. 1999, Chemotherapy of choroid plexus carcinoma, *Childs Nerv Syst*, vol. 15, pp. 571-577
- Grill, J., Le Deley, M. C., Gambarelli, D., et al. 2001, Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology, *J Clin Oncol*, vol. 19, pp. 1288-1296
- Hamilton, M. G., Laurusen, C., & Hagen, N. 1996, Focal midbrain glioma: long term survival in a cohort of 16 patients and the implications for management, *Can J Neurol Sci*, vol. 23, pp. 204-207
- Hasegawa, T., Kondziolka, D., Hadjipanayis, C. G., & Lunsford, D. 2004, Management of cystic craniopharyngiomas with phosphorous-32 intracavitary irradiation, *Neurosurgery*, vol. 54, pp. 813-820
- Heideman, R. L., Packer, R. J., Albright, A. L., et al. 1997, Tumors of the central nervous system. In *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3rd ed., edited by P. A. Pizzo and D. G. Poplack, Lippincott-Raven, New York, pp. 633-697
- Helton, K. J., Gajjar, A., Hill, D. A., et al. 2002, Medulloblastoma metastatic to the suprasellar region at diagnosis: a report of six cases with clinicopathologic correlation, *Pediatr Neurosurg*, vol. 37, pp. 111-117
- Hertzberg, H., Huk, W. J., Ueberall, M. A., et al., for the German Late Effects Working Group. 1997, CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL—an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance, *Med Pediatr Oncol*, vol. 28, pp. 387-400
- Hilden, J. M., Meerbaum, S., Burger, P., et al. 2004, Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry, *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 2877-2884
- Hirato, J., & Nakazato, Y. 2001, Pathology of pineal region tumors, *J Neuro-oncol*, vol. 54, pp. 239-249
- Hong, T. S., Mehta, M. P., Boyett, J. M., et al. 2004, Patterns of failure in supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated in Children's Cancer Group Study 921, a phase III combined modality study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 60, pp. 204-213
- Horn, B., Heideman, R., Geyer, R., et al. 1999, A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors, *J Pediatr Hematol Oncol*, vol. 21, pp. 203-211
- Hulsebos, T. J. M., Oskam, N. T., Bijleveld, E. H., et al. 1999, Evidence for an ependymoma tumour suppressor gene in chromosome region 22pter-22q11.2, *Nature*, vol. 81, pp. 1150-1154
- Jahraus, C. D., & Tarbell, N. J. 2006, Optic pathway gliomas, *Pediatr Blood Cancer*, vol. 46, pp. 586-596
- Jallo, G. I., Biser-Rohrbaugh, A., & Freed, D. 2004, Brainstem gliomas, *Childs Nerv Syst*, vol. 20, pp. 143-153
- Jallo, G. I., Danish, S., Velasquez, L., & Epstein, F. 2001, Intramedullary low-grade astrocytomas: long-term outcome following radical surgery, *J Neuro-oncol*, vol. 53, pp. 61-66
- Jeibmann, A., Hasselblatt, M., Gerst, J., et al. 2006, Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 65, pp. 1069-1073
- Johnson, J. H., Jr., Hariharan, S., Berman, J., et al. 1997, Clinical outcome of pediatric gangliogliomas: 99 cases over 20 years, *Pediatr Neurosurg*, vol. 27, pp. 203-207

- Kalaparakal, J. A. 2005, Radiation therapy in the management of pediatric cranio-pharyngiomas—a review, *Childs Nerv Syst*, vol. 21, pp. 808-816
- Kamiya, M., & Nakazato, Y. 2002, The expression of p73, p21 and MDM2 proteins in gliomas, *J Neuro-oncol*, vol. 59, pp. 143-149
- Kantar, M., Cetinul, N., Savas, K., et al. 2004, Radiotherapy-induced secondary cranial neoplasms in children, *Childs Nerv Syst*, vol. 20, pp. 46-49
- Karaviti, N., Brufani, C., Warner, J. T., et al. 2005, Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up, *Clin Endocrinol*, vol. 62, pp. 397-409
- Kato, T., Sawamura, Y., Tada, M., et al. 1998, Cisplatin/vincristine chemotherapy for hypothalamic/visual pathway astrocytomas in young children, *J Neuro-oncol*, vol. 37, pp. 263-270
- Kellie, S. J., Boyce, H., Dunkel, I. J., et al. 2004, Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the Second International CNS Germ Cell Study Group protocol, *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 846-853
- Kellie, S. J., Wong, C. K., Pozza, L. D., et al. 2002, Activity of postoperative carboplatin, etoposide, and high-dose methotrexate in pediatric CNS embryonal tumors: results of a phase II study in newly diagnosed children, *Med Pediatr Oncol*, vol. 39, pp. 168-174
- Kendall-Taylor, P., Jonsson, P. J., Abs, R., et al. 2005, The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma, *Eur J Endocrinol*, vol. 152, pp. 557-567
- Kim, S. D., Park, J. Y., Park, J., et al. 2007, Radiological findings following postsurgical intratumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma, *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 109, pp. 236-241
- Kirsch, D. G., & Tarbell, N. J. 2004, New technologies in radiation therapy for pediatric brain tumors: the rationale for proton radiation therapy, *Pediatr Blood Cancer*, vol. 42, pp. 461-464
- Kivela, T. 1999, Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma, *J Clin Oncol*, vol. 17, pp. 1829-1837
- Kleihues, P., & Cavenee, K. W. (Eds.). 2000, *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
- Korshunov, A., Golanov, A., & Timirqaz, V. 2002, Immunohistochemical markers for prognosis of ependymal neoplasms, *J Neuro-oncol*, vol. 58, pp. 255-270
- Kretschmar, C., Kleinberg, L., Greenberg, M., et al. 2007, Pre-radiation chemotherapy with response-based radiation therapy in children with central nervous system germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group, *Pediatr Blood Cancer*, vol. 48, pp. 285-291
- Krutilikova, V., Trkova, M., Fleitz, J., et al. 2005, Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline TP53 mutations, *Eur J Cancer*, vol. 41, pp. 1597-1603
- Kumar, R., & Singh, V. 2004, Subependymal giant cell astrocytoma: a report of five cases, *Neurosurg Rev*, vol. 27, pp. 274-280
- Lancaster, D. L., Hodges, J. A., & Michalski, A. 2003, Tolerance of nitrosurea-based multiagent chemotherapy regime for low-grade pediatric gliomas, *J Neuro-oncol*, vol. 63, pp. 289-294
- Lee, J., Parsa, A. T., Ames, C. P., & McCormick, P. C. 2006, Clinical management of intramedullary spinal ependymomas in adults, *Neurosurg Clin North Am*, vol. 17, pp. 21-27
- Levin, W. P., Kooy, H., Loeffler, J. S., & DeLaney, T. F. 2005, Proton beam therapy, *Br J Cancer*, vol. 93, pp. 849-854
- Lewanski, C. R., Sinclair, J. A., & Stewart, J. S. 2000, Lhermitte's sign following head and neck radiotherapy, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, vol. 12, pp. 98-103
- Li, M. H., Boufflet, E., Hawkins, C. E., et al. 2005, Molecular genetics of supratentorial primitive neuroectodermal tumors and pineoblastoma, *Neurosurg Focus*, vol. 19, p. E3
- Liau, S. L., Byer, J. E., Yachnis, A. T., et al. 2007, Radiotherapy after subtotally resected or recurrent ganglioglioma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 67, pp. 244-247
- Lovblad, K., Kelkar, P., Ozdoba, C., et al. 1998, Pure methotrexate encephalopathy presenting with seizures: CT and MRI features, *Pediatr Radiol*, vol. 28, pp. 86-91
- Luyken, C., Blumcke, I., Fimmers, R., et al. 2004, Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with median follow-up of 8 years, *Cancer*, vol. 101, pp. 146-155
- Mackenzie, I. R. A. 2000, Central neurocytoma: histologic atypia, proliferation potential, and clinical outcome, *Cancer*, vol. 85, pp. 1606-1610
- Mansur, D. B., Drzymala, R. E., Rich, K. M., et al. 2004, The efficacy of stereotactic radiosurgery in the management of intracranial ependymoma, *J Neuro-oncol*, vol. 66, pp. 187-190
- Marchal, J. C., Klein, O., Thouvenot, P., et al. 2005, Individualized treatment of craniopharyngioma in children: ways and means, *Childs Nerv Syst*, vol. 21, pp. 665-669
- Mauffrey, C. 2006, Pediatric brainstem gliomas: prognostic factors and management, *J Clin Neurosci*, vol. 13, pp. 431-437
- McKean-Cowdin, R., Preston-Martin, S., Pogoda, J. M., et al. 1998, Parental occupation and childhood brain tumors: astroglial and primitive neuroectodermal tumors, *J Occup Environ Med*, vol. 40, pp. 332-340
- McLaughlin, M. P., Marcus, R. B., Buatti, J. M., et al. 1998, Ependymoma: results, prognostic factors and treatment recommendations, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 40, pp. 845-850
- McNeil, D. E., Cote, T. R., Clegg, L., & Rorke, L. B. 2002, Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update, *Med Pediatr Oncol*, vol. 39, pp. 190-194
- Merchant, T. E. 2002, Current management of childhood ependymoma, *Oncology*, vol. 16, pp. 629-642
- Merchant, T. E., Mulhern, R. K., Krasin, M. J., et al. 2004, Preliminary results from a phase II trial of conformation radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma, *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 3156-3162
- Mulhern, R. K., Palmer, S. L., Merchant, T. E., et al. 2005, Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma, *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 5511-5519
- Mulhern, R. K., Reddick, W. E., Palmer, S. L., et al. 1999, Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss, *Ann Neurol*, vol. 46, pp. 834-841
- Nabbout, R., Santos, M., Rolland, Y., et al. 1999, Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psych*, vol. 66, pp. 370-375
- Nagib, M. G., & O'Fallon, M. T. 1997, Myxopapillary ependymoma of the conus medullaris and filum terminale in the pediatric age group, *Pediatr Neurosurg*, vol. 26, pp. 2-7
- Ogawa, K., Shikama, N., Toita, T., et al. 2004, Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 58, pp. 705-713
- Ogino, H., Shibamoto, Y., Takana, T., et al. 2005, CNS germinoma with elevated serum human chorionic gonadotropin level: clinical characteristics and treatment outcome, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 62, pp. 803-808
- Okamoto, H., Mineta, T., Ueda, S., et al. 2005, Detection of JC virus DNA sequences in brain tumors in pediatric patients, *J Neurosurg*, vol. 102, pp. 294-298
- Olson, T. A., Bayar, E., Kosnik, E., et al. 1995, Successful treatment of disseminated central nervous system malignant rhabdoid tumor, *J Pediatr Hematol Oncol*, vol. 17, pp. 71-75
- Opoche, E., Kremer, L. C. M., Da Dalt, L., et al. 2006, Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: a systematic review, *Eur J Cancer*, vol. 42, pp. 1807-1816
- Oyharcabal-Bourden, V., Kalifa, C., Gentet, J. C., et al. 2005, Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology study, *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 4726-4734
- Packer, R. J., Alter, J., Allen, J., et al. 1997, Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas, *J Neurosurg*, vol. 86, pp. 747-754
- Packer, R. J., Biegel, J. A., Blaney, S., et al. 2002, Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop, *J Pediatr Hematol Oncol*, vol. 24, pp. 337-342
- Packer, R. J., Cohen, B. H., & Coney, K. 2000, Intracranial germ cell tumors, *Oncologist*, vol. 5, pp. 312-329
- Packer, R. J., Gajjar, A., Vezina, G., et al. 2006, Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 4202-4208

- Packer, R. J., Goldwein, J., Nicholson, H. S., et al. 1999, Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group study, *J Clin Oncol*, vol. 17, pp. 2127-2136
- Paraf, F., Jothy, S., & Van Meir, E. G. 1997, Brain tumor-polypoid syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol*, vol. 15, pp. 2744-2758
- Paulino, A. C., Wen, B. C., Buatti, J. M., et al. 2002, Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure, *Am J Clin Oncol*, vol. 25, pp. 117-122
- Pedreira, C. C., Stargatt, R., Maroulis, H., et al. 2006, Health related quality of life and psychological outcome in patients treated for craniopharyngioma in childhood, *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 19, pp. 15-24
- Pencalet, P., Sainte-Rose, C., Lellouch-Tubiana, A., et al. 1998, Papillomas and carcinomas of the choroid plexus in children, *J Neurosurg*, vol. 88, pp. 521-528
- Perilongo, G., Massimino, M., Sotti, G., et al. 1998, Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-Oncology Group, *Med Ped Oncol*, vol. 29, pp. 79-85
- Pollack, I. F. 1999, The role of surgery in pediatric gliomas, *J Neuro-oncol*, vol. 42, pp. 271-288
- Pollack, I. F., Claassen, D., al-Shboul, Q., et al. 1995a, Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases, *J Neurosurg*, vol. 82, pp. 536-547
- Pollack, I. F., Finkelstein, S. D., Woods, J., et al., for the Children's Cancer Group. 2002, Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas, *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 420-427
- Pollack, I. F., Gerszten, P. C., Martínez, A. J., et al. 1995b, Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors, *Neurosurgery*, vol. 37, pp. 655-666
- Pollack, I. F., & Mulvill, J. J. 1997, Neurofibromatosis 1 and 2, *Brain Pathol*, vol. 7, pp. 823-836
- Pomeroy, S. L., Tamayo, P., Gaasenbeek, M., et al. 2002, Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression, *Nature*, vol. 415, pp. 436-442
- Portwine, C., Chilton-MacNeill, S., Brown, C., et al. 2001, Absence of germline and somatic p53 alterations in children with sporadic brain tumors, *J Neuro-oncol*, vol. 52, pp. 227-235
- Prados, M. D., Edwards, M. S., Rabbitt, J., et al. 1997, Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosurea-based multiagent chemotherapy regimen, *J Neuro-oncol*, vol. 32, pp. 235-241
- Quasthoff, S., & Hartung, H. P. 2002, Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, *J Neurol*, vol. 249, pp. 9-17
- Quinn, J. A., Reardon, D. A., Friedman, A. H., et al. 2003, Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma, *J Clin Oncol*, vol. 21, pp. 646-651
- Rades, D., Schild, S., & Fehlaue, F. 2004, Prognostic value of the MIB-1 labeling index for central neurocytomas, *Neurology*, vol. 62, pp. 987-989
- Raffel, C., Frederick, L., O'Fallon, J. R., et al. 1999, Analysis of oncogene and tumor suppressor gene alterations in pediatric malignant astrocytomas reveals reduced survival for patients with *PTEN* mutations, *Clin Cancer Res*, vol. 5, pp. 4085-4090
- Read, T. A., Hegedus, B., Wechsler-Reya, R., & Gutmann, D. H. 2006, The neurobiology of neurooncology, *Ann Neurol*, vol. 60, pp. 3-11
- Reardon, D. A., Gajjar, A., Sanford, R. A., et al. 1998, Bithalamic involvement predicts poor outcome among children with thalamic glial tumors, *Pediatr Neurosurg*, vol. 29, pp. 29-35
- Ries, L. A. G., Smith, M. A., Gurney, J. G. (Eds.). 1999, *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD
- Rodriguez, H. A., & Berthrong, M. 1996, Multiple primary intracranial tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis, *Arch Neurol*, vol. 14, pp. 467-475
- Rosemberg, S., & Vieira, G. S. 1998, Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: an epidemiologic study from a single institution, *Arg Neuropsiquiatr*, vol. 56, pp. 223-238
- Rutkowski, S., Bode, U., Deinlein, F., et al. 2005, Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 978-986
- Ryan, J. 2000, Radiation somnolence syndrome, *J Pediatr Oncol Nurs*, vol. 17, pp. 50-53
- Saint-Rose, C., Puget, S., Wray, A., et al. 2005, Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management, *Childs Nerv Syst*, vol. 21, pp. 691-695
- Sandberg, D. I., Ragheb, J., Dunover, C., et al. 2005, Surgical outcomes and seizure control rates after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors, *Neurosurg Focus*, vol. 18, pp. 1-4
- Santoro, A., Minniti, G., Paolini, S., et al. 2002, Atypical tentorial meningioma 30 years after radiotherapy for a pituitary adenoma, *Neurol Sci*, vol. 22, pp. 463-467
- Schmidt, M. H., Gottfried, O. N., von Koch, C. S., et al. 2004, Central neurocytoma: a review, *J Neuro-oncol*, vol. 66, pp. 377-384
- Serdaroglu, A., Simsek, F., & Gucuyener, K. 2000, Moyamoya syndrome after radiation therapy for optic pathway glioma: case report, *J Child Neurol*, vol. 15, pp. 765-767
- Seregni, E., Massimino, M., Nerini Molteni, S., et al. 2002, Serum and cerebrospinal fluid human chorionic gonadotropin (hCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in intracranial germ cell tumors, *Int J Biol Markers*, vol. 17, pp. 112-118
- Shaw, E. G., & Wisoff, J. H. 2003, Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children, *Neuro-oncol*, vol. 5, pp. 153-160
- Siffert, J., & Allen, J. C. 1998, Chemotherapy in recurrent ependymoma, *Pediatr Neurosurg*, vol. 28, pp. 314-319
- Silva, M. M., Goldman, S., Keating, G., et al. 2000, Optic pathway hypothalamic gliomas in children under three years of age: the role of chemotherapy, *Pediatr Neurosurg*, vol. 33, pp. 151-158
- Soylemezoglu, F., Scheithauer, B. W., Esteve, J., & Kleihues, P. 1997, Atypical central neurocytoma, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 56, pp. 551-556
- Stark, A., Fritsch, M., Claviez, A., et al. 2005, Management of tectal glioma in childhood, *Pediatr Neurol*, vol. 33, pp. 33-38
- Stavrou, T., Bromley, C. M., Nicholson, H. S., et al. 2001, Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma, *J Pediatr Hematol Oncol*, vol. 23, pp. 431-436
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., et al. 2005, Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 987-996
- Suarez-Merino, B., Hubank, M., Revesz, T., et al. 2005, Microarray analysis of pediatric ependymoma identifies a cluster of 112 candidate genes including four transcripts at 22q12.1-ql3.3, *Neuro-oncol*, vol. 7, pp. 20-31
- Sugita, Y., Shigemori, M., Okamoto, K., et al. 2000, Clinicopathological study of pleomorphic xanthoastrocytoma: correlation between histological features and prognosis, *Pathol Int*, vol. 50, pp. 703-708
- Sugiyama, K., Arita, K., Shima, T., et al. 2002, Good clinical course in infants with desmoplastic cerebral neuroepithelial tumor treated by surgery alone, *J Neuro-oncol*, vol. 59, pp. 63-69
- Suzuki, S. O., & Iwaki, T. 2000, Amplification and overexpression of *mdm2* gene in ependymomas, *Mod Pathol*, vol. 13, pp. 548-553
- Swensen, A. R., & Bushhouse, S. A. 1998, Childhood cancer incidence and trends in Minnesota, 1988-1994, *Minn Med*, vol. 81, pp. 27-32
- Tabori, U., Ma, J., Carter, M., et al. 2006, Human telomerase reverse transcriptase expression predicts progression and survival in pediatric intracranial ependymoma, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 1522-1528
- Takahashi, H., Yamaguchi, F., & Teramoto, A. 2005, Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children, *Childs Nerv Syst*, vol. 21, pp. 701-704
- Tamber, M. S., & Rutka, J. T. 2003, Pediatric supratentorial high-grade gliomas, *Neurosurg Focus*, vol. 14, p. e1
- Taylor, M. D., Mainprize, T. G., & Rutka, J. T. 2000, Molecular insight into medulloblastoma and central nervous system primitive neuroectodermal tumor biology from hereditary syndromes: a review, *Neurosurgery*, vol. 47, pp. 888-901
- Taylor, M. D., Poppleton, H., Fuller, C., et al. 2005, Radial glial cells are candidate stem cells of ependymoma, *Cancer Cell*, vol. 8, pp. 323-335
- Tekkuk, I. H., & Sav, A. 2004, Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytomas. Review of the literature with reference to malignancy potential, *Pediatr Neurosurg*, vol. 40, pp. 171-181
- Thompson, M. C., Fuller, C., Hogg, T. L., et al. 2006, Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 1924-1931

- Tihan, T., Fisher, P. G., Kepner, J. L., et al. 1999, Pediatric astrocytomas with monomorphous pilomyxoid features and a less favorable outcome, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 58, pp. 1061-1068
- von Koch, C. S., Gulati, M., Aldape, K., & Berger, M. S. 2002, Familial medulloblastoma: case report of one family and review of the literature, *Neurosurgery*, vol. 51, pp. 227-233
- Weber, R. G., Bridger, J. M., Benner, A., et al. 1998, Centrosome amplification as a possible mechanism for numerical chromosome aberrations in cerebral primitive neuroectodermal tumors with *TP 53* mutations, *Cytogenet Cell Genet*, vol. 83, pp. 266-269
- Wetmore, C., Eberhart, D. E., & Curran, C. 2001, Loss of p53 but not ARF accelerates medulloblastoma in mice heterozygous for *patched*, *Cancer Res*, vol. 61, pp. 513-516
- Wisoff, J. H., Boyett, J. M., Berger, M. S., et al. 1998, 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*, vol. 89, pp. 52-59
- Wrensch, M., Minn, Y., Chew, T., et al. 2002, Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature, *Neuro-oncol*, vol. 4, pp. 278-299
- Zeltzer, P. M., Boyett, J. M., Finlay, J. L., et al. 1999, Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase II study, *J Clin Oncol*, vol. 17, pp. 832-845

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

www.medilibros.com

C A P Í T U L O 11 CÁNCER Y SISTEMA

NERVIOSO

METÁSTASIS EN EL SISTEMA

NERVIOSO

Aman Savani, David Scliffy Patrick Wen

Metástasis cerebrales 1393

Epidemiología 1393
Fisiopatología y patología 1394
Presentaciones clínicas 1394
Diagnóstico diferencial 1394
Neuroimagen 1394
Tratamiento 1395

Metástasis epidurales de la médula espinal 1398

Epidemiología 1398
Fisiopatología y patología 1398
Presentaciones clínicas 1399
Diagnóstico diferencial 1399
Neuroimagen 1400
Tratamiento 1400

Metástasis intramedulares de la médula espinal 1402

Metástasis leptomeníneas 1402

Epidemiología 1402
Patogenia 1402
Manifestaciones clínicas 1403
Pruebas diagnósticas 1404
Diagnóstico 1405
Tratamiento 1406

Metástasis craneales y durales 1409

Metástasis craneales 1409
Metástasis durales 1409

Metástasis en el plexo 1410

Plexopatía braquial 1410
Plexopatía lumbosacra 1410

Metástasis en los nervios periféricos 1410

METÁSTASIS CEREBRALES

Epidemiología

Las metástasis en el parénquima cerebral son la complicación neurológica directa más habitual del cáncer sistémico. Se desconoce su incidencia exacta, pero estos tumores superan en número a las neoplasias cerebrales primarias malignas en una relación 10:1. Según los cálculos, del 20 al 40% de los fallecidos por cáncer presentan metástasis cerebrales (Posner, 1995). Entre 1,3 millones de norteamericanos con un diagnóstico de cáncer en 1998, se calculó que de 100.000 a 170.000 finalmente desarrollaron metástasis cerebrales (Landis et al, 1998). En comparación, la incidencia de tumor cerebral primario es de 45.000 al año en Estados Unidos.

La incidencia de metástasis cerebrales varía según el tipo de tumor. Por ejemplo, la probabilidad de desarrollar metástasis cerebrales es del 1% en los hombres con cáncer de próstata, mientras que la cifra es del 3% en las mujeres con cáncer de ovario. En cambio, la probabilidad de desarrollar metástasis cerebrales por melanoma oscila entre el 18 y el 90%, mientras que las cifras correspondientes son del 18-63% en el cáncer de pulmón, y del 20-30% en el cáncer de mama. Sin embargo, en un análisis basado en la población de pacientes diagnosticados de metástasis cerebral por cáncer primario de pul-

món, melanoma, riñón o colorrectal entre 1973 y 2001 se sugiere que la incidencia real es inferior a la calculada previamente (Bamholtz-Sloan et al, 2004). Globalmente, el cáncer de pulmón representa el 40-50% de todos los pacientes con metástasis cerebrales, y el cáncer de mama representa el 15-20%. El melanoma, el carcinoma renal y los tumores digestivos representan un 5-10% adicional de los casos, cada uno de ellos (Lassman y DeAngelis, 2003). La incidencia global de metástasis cerebrales parece estar aumentando. Una posible explicación es la mejor supervivencia de los pacientes con cáncer, lo cual deja más tiempo al desarrollo de las metástasis cerebrales. Además, la barrera hematoencefálica puede impedir que los antineoplásicos sistémicos lleguen y traten efectivamente las metástasis cerebrales.

Las metástasis cerebrales pueden aparecer en cualquier lugar del cerebro, y la frecuencia de las diversas localizaciones refleja el grado correspondiente de flujo sanguíneo cerebral. Por tanto, el 80% de las metástasis se originan en el compartimento supratentorial. Por razones que no están claras, los tumores primarios pélvicos y digestivos tienen más probabilidades de metastatizar en la fosa posterior que en la región supratentorial.

Aunque la mayoría de los pacientes desarrollan metástasis cerebrales en el contexto de un cáncer conocido, las metástasis cerebrales son la manifestación inicial del tumor primario subyacente en el 10-30% de casos. Menos de una cuarta parte de éstos presentan manifestacio-