

Factores pronósticos y sobrevida de pacientes pediátricos con ependimomas

Enrique López-Aguilar,^{a*} Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,^b Yadira Betanzos-Cabrera,^a Graciela Gascón-Lastiri,^a Liliana Ortiz-Suárez,^a Hugo Rivera-Márquez,^a Fernando Cerecedo-Díaz,^a Volkmar Wanzke-Del Ángel,^a Hermilo De la Cruz-Yáñez,^c Griselda Ramírez-Reyes,^c Diego Arenas-Aranda^d y Georgina Siordia-Reyes^e

Departamentos de ^aOncología Pediátrica, ^bPediatría Médica, ^cCirugía Pediátrica y ^ePatología; ^dUnidad de Investigación en Genética Humana Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 25 de julio de 2008

Aceptado: 29 de agosto de 2008

RESUMEN

Antecedentes: El ependimoma es el tercer tumor intracraneano más frecuente en pediatría. Los factores que influyen en el pronóstico son la localización, la edad del paciente, la resección quirúrgica y el tratamiento con radioterapia. Recientemente se ha descrito la presencia de alteraciones cromosómicas en el tumor como factor de mal pronóstico. El objetivo de esta investigación fue determinar la sobrevida de pacientes pediátricos con ependimoma de acuerdo con los diferentes factores pronósticos.

Métodos: Se revisaron los expedientes de pacientes pediátricos con ependimoma de 1996 a 2005. Se determinaron las alteraciones cromosómicas mediante hibridación genómica comparativa. Se calculó la sobrevida de acuerdo con el método Kaplan-Meier y prueba de log rank de acuerdo a cada factor pronóstico. Se calculó el riesgo de morir para cada factor de acuerdo con la razón de momios.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes. La sobrevida global fue de 58.04%. La presencia de alteraciones cromosómicas, particularmente en el cromosoma 21, afectó significativamente la sobrevida. La edad menor a cinco años, la histología anaplásica, la quimioterapia diferente a ifosfamida-carboplatino-etoposido y la resección parcial aumentaron el riesgo de morir.

Conclusiones: Se confirman los factores descritos anteriormente en la literatura, incluyendo alteraciones cromosómicas. Se describe un nuevo desbalance en el cromosoma 21 en 30% de los pacientes.

Palabras clave:

Ependimoma, tumor intracraneano, alteraciones cromosómicas

SUMMARY

Background: Ependymomas constitute the third most common intracranial tumors in children. Risk factors include age, location, extent of surgical excision, and radiation therapy. Recently, chromosomal imbalances have been described.

Objective: Determine global survival of patients with ependymomas according to different prognostic factors.

Methods: We reviewed the medical charts of every pediatric patient with ependymoma from 1996 to 2005. Genomic imbalances were determined using comparative genomic hybridization (CGH). Survival was calculated using the Kaplan and Meier method. We used the Log Rank test for each risk factor. Death risk was calculated by odds ratio (OR).

Results: We included 24 patients. Global survival was 58.04%. The presence of chromosomal imbalances, particularly in chromosome 21, significantly affected survival. Being under 5 years of age, anaplastic histology, chemotherapy other than ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) and partial resection increased the risk of death.

Conclusions: Known risk factors were confirmed in our study, including chromosomal imbalances. We describe a new chromosomal imbalance in chromosome 21 among 30% of study participants.

Key words:

Ependymomas, survival, prognostic factors, chromosomal imbalances

Introducción

En México, el cáncer ocupa la tercera causa de morbilidad en la población pediátrica. La mayor incidencia es para las leucemias, seguidas del linfoma, y posteriormente los tumores cerebrales. Se estima que anualmente ocurren 17

casos por millón en menores de 15 años,¹ lo que significa aproximadamente 560 nuevos casos por año. Los ependimomas ocupan el tercer lugar en frecuencia entre las neoplasias intracraneanas, y representan entre 8 y 10% de la casuística de series pediátricas internacionales y nacionales.²⁻⁴ Esta tumoración es más frecuente en población pediátrica, y en

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Enrique López-Aguilar. Departamento de Oncología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS., Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Correo electrónico: elopezaguilar@hotmail.com

más de la mitad ocurre en menores de cinco años. La sobrevida a cinco años es de 27 a 58% en las diferentes series a nivel internacional,⁵ y 40 a 70% desarrolla enfermedad progresiva antes de los cinco años posteriores al diagnóstico.⁶

Los ependimomas pueden localizarse en cualquier lugar del sistema ventricular o del canal espinal, aunque el sitio más frecuente es infratentorial, seguido del supratentorial, en una relación 2:1. En niños, estas dos localizaciones constituyen 90% de los casos y 10% se localiza en el neuroeje. Estos últimos rara vez se presentan en niños menores de 12 años.

La resección quirúrgica, seguida de la quimioterapia o radioterapia, son los tratamientos más comunes para estos tumores intracraneales, pero los pacientes frecuentemente recaen. Por el contrario, la recurrencia es rara para los ependimomas localizados en la médula espinal, cuyo tratamiento se basa en la resección quirúrgica total, frecuentemente sin requerir otro procedimiento adicional.⁷

Tradicionalmente se ha estudiado el pronóstico de los pacientes con ependimoma de acuerdo con numerosos factores como la edad de presentación, el sexo, la localización y la histología del tumor, el grado de resección quirúrgica, la dosis de radioterapia o el tipo de quimioterapia administrada.

En 1997, Perilongo y colaboradores⁸ y Rivera-Luna y colaboradores⁹ informaron que el factor de mejor pronóstico para los pacientes pediátricos con ependimoma es la resección quirúrgica completa, encontrando una sobrevida a 10 años de 69.8% para aquellos con resección total *versus* 32.5% para aquellos con resección parcial. Figarella-Branger y colaboradores¹⁰ indicaron, en el año 2000, que la edad menor a cuatro años, la resección parcial del tumor, la localización lateral del tumor, la pérdida de estructuras diferenciadoras, y la combinación de necrosis, proliferación endotelial y un índice mitótico mayor de cinco o el hallazgo de Ki-67 mayor a uno fueron predictivos de mal pronóstico, tanto para la sobrevida global como para la libre de enfermedad. Shu y colaboradores¹¹ confirmaron los hallazgos previos respecto a la edad menor de tres años y la resección parcial del tumor como factores de mal pronóstico, y agregaron la diseminación del tumor a la médula espinal. También encontraron que la administración de radioterapia a una dosis igual o mayor de 54 Gy favorecía el pronóstico de estos pacientes, lo cual ha sido confirmado en otros estudios.⁴ Sin embargo, la relación entre el grado histológico y la agresividad del tumor parece incierta. Tihan y colaboradores encontraron que el grado histológico (II y III de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud) correlaciona con la sobrevida libre de enfermedad, pero no con la sobrevida global. En una revisión de la literatura, encontraron que solamente en nueve de 32 publicaciones se ha mencionado el grado histológico como factor pronóstico.¹² La localización infratentorial está también asociada a mal pronóstico, probablemente debido a mayor dificultad respecto a la accesibilidad quirúrgica.¹³ Por último, la expresión del gen p53 o MIB-1 L1>5% después de resección parcial o MIB-1 L1>15% después de resección completa, también ha sido descrita como indicadora de agresividad del tumor y pobre pronóstico de la enfermedad.¹⁴ En el año 2007, Armas-Pineda y colaborado-

res¹⁵ reseñaron que la sobreexpresión del gen PCAF (que codifica al factor asociado CBP, una histona acetiltransferasa) podría representar un nuevo marcador molecular para tumores malignos del sistema nervioso central, lo que contrasta con los hallazgos de Nishimori y colaboradores,¹⁶ quienes no encontraron mutaciones en el gen PCAF a lo largo del desarrollo de tumores astrocíticos.

El tratamiento actual de estos pacientes incluye la cirugía (radiocirugía cuando está disponible¹⁷) como piedra angular, intentando la mayor resección quirúrgica posible, seguida de quimioterapia y radioterapia. La elección de los agentes quimioterapéuticos ha sido difícil ya que se ha demostrado cierta quimiorresistencia en estos tumores, principalmente secundaria a la sobreexpresión del gen de multidrogorresistencia-1 (MDR-1).¹⁸ Solamente el tratamiento con cisplatino ha demostrado eficacia. Sin embargo, algunos estudios fase II en poblaciones pediátricas^{19,20} se han llevado a cabo con diversas drogas (procarbazona y carboplatino, etopósido y cisplatino, vincristina y ciclofosfamida), con el objeto de retrasar el inicio de la radioterapia en niños menores de tres años y tratar de disminuir los campos de radiación, ya que la irradiación de la fosa posterior conlleva efectos adversos en la cognición, así como aparición de endocrinopatías. Los autores pudieron diferir la radiación sin comprometer la sobrevida global de estos pacientes. El protocolo actual de manejo de los pacientes con ependimoma celular en nuestro hospital es similar al señalado por autores internacionales: inicialmente se realiza cirugía seguida de cisplatino (120 mg/m² día 1) y VP16 (100 mg/m² días 1, 2 y 3) por cuatro cursos, para proseguir con radioterapia hiperfraccionada (54 Gy) y cuatro cursos más de quimioterapia. En ependimomas anaplásicos se continúa el mismo protocolo de manejo, excepto por el esquema de quimioterapia, consistente en ifosfamida-carboplatino-etopósido ICE (ifosfamida a 2 g/m² y VP16 a 100 mg/m² días 1, 2 y 3; y carboplatino a 400 mg/m² día 1).

Más recientemente se ha estudiado la presencia de alteraciones cromosómicas en el tumor como factor pronóstico.²¹ El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio permite un análisis más detallado del material tumoral, lo que ha hecho posible determinar que en tumores cerebrales pediátricos existe un alto grado de desbalance genómico, un elevado número de aberraciones se correlacionan con la biología agresiva del tumor, y que los cambios genéticos no aleatorizados están asociados con tipos particulares de tumor.²² Sin embargo, en ependimomas pediátricos, 40% muestra un perfil cromosómico balanceado.²³

Estudios con hibridación genómica comparativa han permitido establecer anomalías cromosómicas en ependimomas histológicamente idénticos, que explican las diferencias en el comportamiento biológico de estos tumores, lo que sugiere que desde el punto de vista molecular son una colección de diferentes enfermedades. Gilbertson, por ejemplo, demostró que los ependimomas contienen distintos patrones de expresión genética y ganancias y pérdidas cromosómicas dependientes de la localización anatómica del tumor, e independientes de los parámetros clínicos o grado histológico.²⁴ Carter y Korshunov^{25,26} encontraron que en los ependimomas, 30 a 50% de las aberraciones involucra al cromoso-

ma 22, de las cuales la delección 22q es la más frecuente, aunque también ocurre la monosomía 22. Los tumores intracraneales presentaron más frecuentemente ganancias en el cromosoma 1q, los cuales tienden a ocurrir en la fosa posterior en niños, con un comportamiento más agresivo. Los tumores intracraneales también presentaron pérdidas en los cromosomas 6, 9 y 13. Kramer y colaboradores demostraron en una cohorte de pacientes con tumores supratentoriales y de fosa posterior, que una región del cromosoma 6q pudiera estar involucrada en el desarrollo o progresión de los ependimomas en niños.²⁷ Por otro lado, los tumores espinales mostraron ganancias en el cromosoma 7 casi en forma exclusiva, asociadas con otras aberraciones cromosómicas incluyendo frecuentes pérdidas del cromosoma 22q.

Gilhuis²⁸ reportó que los ependimomas mixopapilares difieren a nivel genético de los ependimomas cerebrales y de los ependimomas anaplásicos cerebrales (grados II y III, respectivamente, de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud). Así mismo, concluyó que las alteraciones genéticas extensas y la aneuploidía en dichos tumores por sí mismas no son indicadoras de malignidad.

Existen diferencias respecto a las alteraciones cromosómicas en adultos y niños con ependimoma. Debiec-Rychter demostró que la pérdida alélica del cromosoma 22q fue significativamente más frecuente en ependimomas espinales de adultos que en los ependimomas pediátricos.²⁹ Otros estudios demuestran que la pérdida del cromosoma 22 puede estar asociada en el subgrupo de ependimomas caracterizados por capacidad de proliferación baja.³⁰

Otros hallazgos son pérdidas en los cromosomas 4, 10, 11, 16, 17, 19 y 20, sin embargo, los genes específicos para estas pérdidas y ganancias alélicas son desconocidos en la mayoría.^{23,31} Otros como el NF2, genes no supresores de tumor u oncogenes han sido también identificados en los ependimomas.

El reconocimiento de cambios genéticos específicos de los tipos de tumor puede proveer oportunidades para desarrollar tratamientos más orientados, efectivos y menos tóxicos. El objetivo de nuestro trabajo fue determinar la supervivencia de pacientes pediátricos con ependimomas de acuerdo con los diferentes factores pronósticos.

Material y métodos

Se incluyeron todos los pacientes menores de 17 años de edad, de uno y otro sexo, con diagnóstico histopatológico de ependimoma realizado por el Servicio de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, desde el 1 de enero de 1996 hasta el 31 de diciembre de 2005. Se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, localización e histología del tumor, tipo de quimioterapia administrada, administración de radioterapia y resección quirúrgica del tumor. Se excluyeron aquellos que no contaban con bloque de parafina para estudio de citogenética.

Se analizaron los bloques de parafina con muestras del tumor al momento del diagnóstico mediante la técnica de

hibridación genómica comparativa³² para detectar alteraciones cromosómicas. Esta técnica fue realizada por un médico genetista cegado a la evolución del paciente.

Se analizó la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes mediante el método de Kaplan y Meier, y se determinaron diferencias de acuerdo con la prueba de *log rank* según los diferentes factores pronósticos. Se realizó análisis del riesgo de morir conforme cada uno de los factores pronósticos mediante razón de momios.

Resultados

Se incluyeron 24 pacientes: 13 del sexo masculino y 11 del femenino, con una relación masculino:femenino de 1.18:1. La media de edad de la población fue de 7.08 ± 3.72 años; 41.7% fue menor de cinco años; 15 pacientes presentaron la tumoración a nivel infratentorial, ocho a nivel supratentorial y solamente uno a nivel de médula espinal; 15 correspondieron a histología anaplásica y nueve a histología celular.

Diecinueve pacientes tuvieron resección quirúrgica subtotal y en el resto sólo se realizó biopsia. Diecinueve pacientes recibieron tratamiento a base de ICE, uno con CFA/VP16 y cuatro con CDDP/VP16. Cinco pacientes no recibieron radioterapia por ser menores de tres años, y el resto recibió radioterapia hiperfraccionada: dos a 35 Gy, uno a 38 Gy y el resto a 54 Gy (Cuadro I).

Nueve pacientes presentaron alteraciones genéticas, de los cuales cuatro tuvieron alteraciones en dos cromosomas

Cuadro I. Características generales de los pacientes

		n	%
Edad	Cinco años o menos	10	41.6
	Media: 7.08 ± 3.72		
	Mínima 1, máxima 13		
Sexo	Femenino	11	45.8
	Masculino	13	54.2
Localización	Supratentorial	8	33.3
	Infratentorial	15	62.5
	Médula espinal	1	4.1
Histología	Anaplásica	15	62.5
	Celular	9	37.5
Cirugía	Biopsia	5	20.8
	Subtotal	19	79.2
Quimioterapia	ICE	19	79.2
	CFA/VP16 o CDDP/VP16	5	20.8
Radioterapia	No	5	20.8
	35-54 Gy	19	79.2
Alteraciones cromosómicas	Ausentes	15	62.5
	1q12	3	12.5
	1q22	3	12.5
	21p13	2	8.33
	21p12	1	4.1

ICE=ifosfamida-cisplatino-etopósido

Cuadro II. Alteraciones cromosómicas de los pacientes con ependimoma, determinadas a través de CGH

Paciente	Alteraciones cromosómicas	Histología	Localización	Estado actual
1	1q12 9q12	Anaplásica	Supratentorial	Vivo
2	1q12 1q21.1	Anaplásica	Supratentorial	Falleció
3	1q12 1q21.1	Anaplásica	Supratentorial	Vivo
4	21p12 19q13.4	Anaplásica	Infratentorial	Falleció
5	21p13	Anaplásica	Infratentorial	Falleció
6	21p13	Anaplásica	Infratentorial	Falleció
7	1q22	Anaplásica	Supratentorial	Falleció
8	1q22	Celular	Infratentorial	Vivo
9	1q22	Celular	Infratentorial	Falleció

CGH=hibridación genómica comparativa.

y cinco una sola alteración. Las alteraciones cromosómicas se detallan en el cuadro II.

Diez pacientes han fallecido (41.7%), ocho de los cuales presentaron recaída entre los seis y 36 meses posterior al inicio de tratamiento, y seis alteraciones cromosómicas.

Siete de nueve pacientes con alteraciones cromosómicas tuvieron histología anaplásica, mientras que cuatro de nueve pacientes con alteraciones cromosómicas se presentaron en localización supratentorial, todos con ganancia cromosómica 1q12; los cinco restantes estuvieron en localización infratentorial, tres con pérdida de cromosoma 21p12 y dos con ganancia de cromosoma 1q12.

La sobrevida global para los pacientes con ependimoma es de 58.04% a 145 meses de seguimiento, con una media de sobrevida de 91 meses (IC95%=65-116) (Figura 1).

No se encontraron diferencias significativas al analizar la sobrevida de acuerdo con la edad o sexo del paciente, la localización ni la histología del tumor, el grado de resección quirúrgica, el tipo de quimioterapia administrada ni el tratamiento con radioterapia. Únicamente las alteraciones cromosómicas afectaron la sobrevida en forma significativa, principalmente cuando ocurrieron en el cromosoma 21 (Figuras 2a y 2b).

Cuadro III. Riesgo de mortalidad de acuerdo con los factores pronósticos

	OR	IC 95%	*p
Edad menor de cinco años	3.75	0.674-20.861	0.132
Sexo masculino	1.5	0.290-7.75	0.473
Localización supratentorial	1.167	0.407-3.344	0.561
Histología anaplásica	4.0	0.616-25.96	0.143
Cirugía solo biopsia	2.57	0.342-19.33	0.332
Quimioterapia con CFA/VP16 o CDDP/VP16	2.57	0.342-19.33	0.332
Sin radioterapia	1.629	0.645-4.114	0.332
Alteraciones cromosómicas	5.5	0.912-33.184	0.067

*Prueba exacta de Fisher

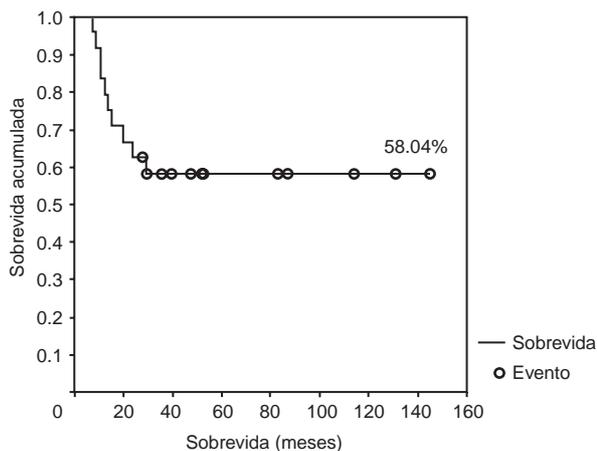


Figura 1. Sobrevida global de pacientes pediátricos con ependimomas.

Los factores que elevaron el riesgo de muerte fueron edad de cinco años o menor, histología anaplásica del tumor, cirugía solo biopsia, tratamiento con quimioterapia a base de CDDP/VP16 o CFA/VP16, y la presencia de alteraciones cromosómicas (Cuadro III). Todos los pacientes con alteraciones en el cromosoma 21 fallecieron.

Discusión

El avance en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central ha sido importante en los últimos años. Sin embargo, no ha sucedido así en los niños con ependimomas. Varios factores se han considerado importantes para el pronóstico de estos pacientes, como la edad al diagnóstico, la histología y el porcentaje de resección.^{11,12}

Presentamos la experiencia en el tratamiento de 24 niños durante un periodo de 10 años en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Cabe resaltar que no constituyen el total de los pacientes tratados en este periodo, sino una muestra de los que contaban con material tumoral para estudio, lo que disminuyó el número de pacientes para el análisis. De hecho, la falta de significancia estadística en la sobrevida de nuestros pacientes para algunos de los factores de riesgo ya ampliamente descritos en la literatura (edad menor a cinco años, localización infratentorial, resección parcial del tumor o administración de radioterapia) pudiera estar explicada por este hecho; no obstante, a pesar de no haber alcanzado significancia estadística, pueden observarse diferencias importantes para estos factores. Por ejemplo, existe una diferencia en sobrevida de 31% a favor de los pacientes mayores de seis años, de casi 9% a favor de aquellos en localización supratentorial *versus* infratentorial, de 22.7% a favor de los que tuvieron resección subtotal de la tumoración, así como para los que recibieron quimioterapia a base de ICE y en quienes recibieron radioterapia. La muestra pequeña también afectó la estimación de riesgo de los factores sociodemográficos y clínicos, como puede observar-

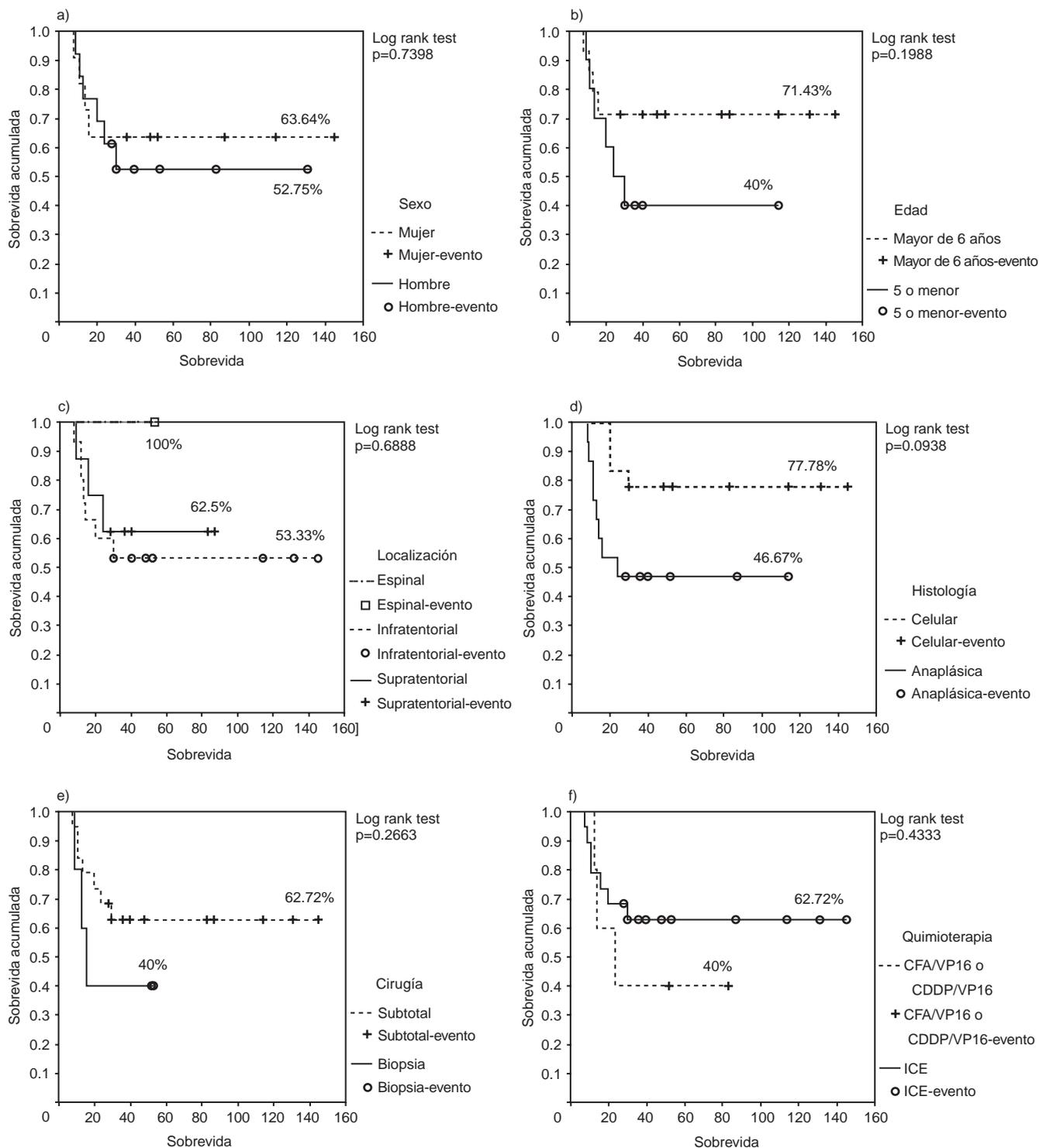


Figura 2a. Sobrevida de los pacientes. a) De acuerdo con el sexo. b) De acuerdo con la edad. c) De acuerdo con la localización del tumor. d) De acuerdo con la histología del tumor. e) De acuerdo con el tipo de cirugía realizada. f) De acuerdo con el tipo de quimioterapia recibida.

se en la amplitud de los intervalos de confianza (que incluyen la unidad). Es necesario ampliar el número de pacientes estudiados para confirmar los hallazgos.

Encontramos que la supervivencia global es de 58% a 10 años. Este porcentaje es semejante a lo reportado en la literatura universal.³² No identificamos diferencias signifi-

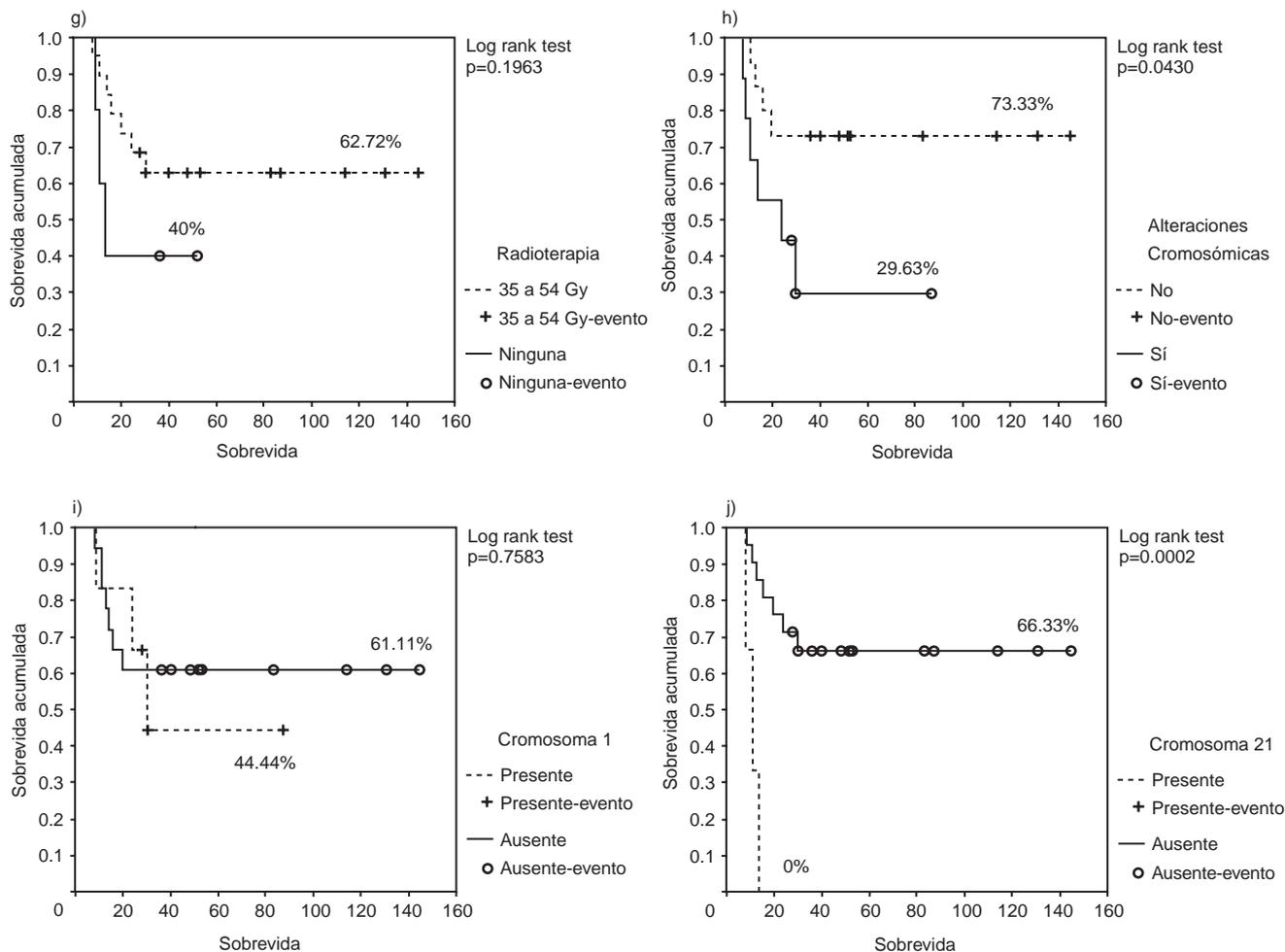


Figura 2b. Sobrevida de los pacientes. g) De acuerdo con la administración de radioterapia. h) De acuerdo con la presencia de alteraciones cromosómicas. i) De acuerdo con alteraciones en cromosoma 1. j) De acuerdo con alteraciones en cromosoma 21.

tivas en la sobrevida de acuerdo con la histología (77% para histología celular *versus* 46% para anaplásica; $p=0.143$), tal como ha sido señalado por otros autores¹² y a diferencia de lo que ha sido informado por Paulino y colaboradores, quienes encontraron una sobrevida de 62% para la histología celular en contraste con 27% para la histología anaplásica ($p=0.03$).³³ Sin embargo, en nuestra muestra, el riesgo relativo para morir al tener histología anaplásica es cuatro veces mayor que para los pacientes con histología celular, y llama la atención que es en los pacientes con histología anaplásica en quienes se presentan más alteraciones cromosómicas (siete de nueve pacientes), principalmente en el cromosoma 1 (cuatro pacientes) y cromosoma 21 (tres pacientes). La mayor prevalencia en alteraciones del cromosoma 1 coincide con lo informado en la literatura, sin embargo, el hallazgo de alteraciones en el cromosoma 21 no ha sido indicado anteriormente. En nuestra población, presentar cualquier alteración cromosómica afectó la sobrevida global de los pacientes en forma significativa, por lo que será necesario considerar este factor al momento del diagnóstico

de los pacientes para diseñar protocolos de tratamiento más agresivos en quienes tengan desbalance cromosómico, particularmente en el cromosoma 21, ya que ninguno de los pacientes que lo presentó sobrevivió. Hirose²¹ describió la asociación de pérdida en el cromosoma 9 con ganancia en 1q; en nuestra muestra encontramos un caso.

A diferencia de lo informado por Biernat,²³ en nuestros pacientes no identificamos relación entre alteraciones cromosómicas y la localización del tumor. Cuatro pacientes con alteraciones cromosómicas tuvieron tumoraciones a nivel supratentorial y cinco a nivel infratentorial. Ninguno de nuestros pacientes presentó desbalance en el cromosoma 6, que ha sido asociado a tumores infratentoriales, y el único paciente con alteraciones en el cromosoma 9 tuvo localización supratentorial, lo cual coincide con lo señalado por Biernat.

Por otro lado, la relación entre histología anaplásica y alteraciones cromosómicas es controversial; otros autores no han encontrado una asociación al respecto.³⁴ Sin embargo, otras series han reseñado que ganancias en el cromosoma 1q podrían ser consideradas marcador potencial de peor

pronóstico,^{13,25} especialmente en aquellos con histología anaplásica. En nuestra muestra cuatro de los seis pacientes con histología anaplásica tuvieron esta alteración.

El hallazgo de alteraciones en el cromosoma 21 en nuestra muestra podría ser relevante en poblaciones latino-americanas y deberá investigarse intencionadamente en niños mexicanos, ya que aunque solo tres pacientes la manifestaron, representa 30% de los pacientes con alteraciones cromosómicas.

Coincidimos con Gilbertson en que es necesario replantear el análisis de riesgo en los pacientes con endimomas que prediga más fidedignamente el pronóstico, como se ha hecho para otros tumores como el meduloblastoma, incorporando aspectos de biología molecular. En consecuencia, el tratamiento de todos los pacientes con cáncer en la actualidad debe también ser replanteado, considerando todos los factores de mal pronóstico, dejando de lado los protocolos de tratamiento genéricos para cada tipo de tumor y establecer esquemas individualizados.

Referencias

1. Sepúlveda-Vildósola AC, Rivera-Luna R, Medina A, Aguilar M, López-Aguilar E. Epidemiology of central nervous system tumors in children. Report of the Mexican Brain Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:454(PE 003).
2. Coulon RA, Tilk K. Intracranial endimomas in children. *Child Brain* 1977;3:154-168.
3. Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Mejía-Arangur JM, Rendón-Macias ME, Martínez-García MC, Fajardo-Gutiérrez A. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer* 2004;4:50.
4. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Mejía-Arangur JM. General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:579-592.
5. Ullrich NJ, Pomeroy SL. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin* 2003;21:897-913.
6. Pollack IF, Gerszten PC, Martínez AJ, Lo, Kim-Hung MS, Shultz BB, Albright AL, et al. Intracranial endimomas of childhood: Long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995;37:655-667.
7. Hanbali F, Fourney D, Marmor E, Suki D, Rhines L, Weinberg J, et al. Spinal cord endimoma: Radical surgical resection and outcome. *Neurosurgery* 2002;51:1162-1174.
8. Perilongo G, Massimino M, Sotti G, Belfontali T, Masiero L, Rigobello L, et al. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with endimomas: Italian Pediatric Neuro-oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:79-85.
9. Rivera-Luna R, Medina-Sanson A, Leal-Leal C, Pantoja-Guillén F, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardós R, et al. Brain tumors in children under 1 year of age: Emphasis on the relationship of prognostic factors. *Child Nerv Syst* 2003;19:311-314.
10. Figarella-Branger D, Civatte M, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Gambarelli D, Gentet JC, et al. Prognostic factors in intracranial endimomas in children. *J Neurosurg* 2000;93:605-613.
11. Shu HK, Sall WF, Maity A, Tochner AZ, Janss AJ, Belasco JB, et al. Childhood intracranial endimomas: Twenty-year experience from a single institution. *Cancer* 2007;110:432-441.
12. Tihan T, Zhou T, Holmes E, Burger PC, Ozuysal S, Rushing EJ. The prognostic value of histological grading of posterior fossa endimomas in children: A Children's Oncology Group Study and a review of prognostic factors. *Mod Pathol* 2008;21:165-177.
13. Dyer S, Prebble E, Davison V, Davies P, Ramani P, Ellison D, et al. Genomic imbalances in pediatric intracranial endimomas define clinically relevant groups. *Am J Pathol* 2002;161:2133-2141.
14. Zamecnik J, Snuderl M, Eckschlagler T, Chanova M, Hladikova M, Tichy M, et al. Pediatric intracranial endimomas: Prognostic relevance of histological, immunohistochemical and flow cytometric factors. *Mod Pathol* 2003;16:980-991.
15. Armas-Pineda C, Arenas-Huertero F, Pérezpeña-Diazconti M, Chico-Ponce de León F, Sosa-Sáinz G, Lezama P. Expression of PCAF, p300 and Gcn5 and more highly acetylated histone H4 in pediatric tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26:269-276.
16. Nishimori H, Nishikawa R, Fujimaki T, Nakagomi T, Matsutani M, Huang HJ, et al. Analysis of the p300/CBP-Associated Factor (PCAF) gene in astrocytic tumors. *J Neurooncol* 2000;46:17-22.
17. Lo S, Abdulrahman R, DesRosiers P, Fakiris A, Witt T, Worth R, et al. The role of gamma knife radiosurgery in the management of unresectable gross disease or gross residual disease after surgery in endimoma. *J Neurooncol* 2006;79:51-56.
18. Grill J, Pascal C, Chantal K. Childhood endimomas: A systematic review of treatment options and strategies. *Paediatr Drugs* 2003;5:533-543.
19. Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, Robinson K, Lashford LS, Ironside J, et al. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial endimoma in children: the UKCCSG/SIOP Prospective Study. *Lancet Oncol* 2007;8:696-705.
20. Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A. Postoperative chemotherapy without irradiation for endimoma in children under 5 years of age: A multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1288-1296.
21. Hirose Y, Aldape K, Bollen A, James CD, Brat D, Lamborn K, et al. Chromosomal abnormalities subdivide endimomal tumors into clinically relevant groups. *Am J Pathol* 2001;158:1137-1143.
22. Somit R, Ayala AG, Michal D, Ninett A, Frida S, Boleslaw G, et al. Gains and losses of DNA sequences in childhood brain tumors analyzed by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;121:67-72.
23. Biernat W, Zawrocki A. Molecular alterations in endimomas. *Folia Neuropathol* 2007;45:155-163.
24. Gilbertson RJ, Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, Su, X et al. Distinct origins and subtypes of endimoma revealed by genomic profiling of human and mouse tissues. Twentieth Schweisguth Prize, Vancouver 2005. Société Internationale D'Oncoologie Pédiatrique & International Society of Paediatric Oncology.
25. Carter M, Nicholson J, Ross F, Crolla J, Allibone R, Balaji V, et al. Genetic abnormalities detected in endimomas by comparative genomic hybridization. *Br J Cancer* 2002;86:929-939.
26. Korshunov A, Neben K, Wrobel G, Tews B, Benner A, Hahn M, et al. Gene expression patterns in endimomas correlate with tumor location, grade and patient age. *Am J Pathol* 2003;163:1721-1727.
27. Kramer DL, Parmiter AH, Rorke LB, Sutton LN, Biegel JA. Molecular cytogenetic studies of pediatric endimoma. *J Neurooncol* 1998;37:25-33.
28. Gilhuis HJ, van der Laak J, Wesseling P, Boerman RH, Beute G, Teepen JL, et al. Inverse correlation between genetic aberrations and malignancy grade in endimomal tumor: A paradox? *J Neurooncol* 2004;66:111-116.
29. Debiec-Rychter M, Biernat W, Zakrzewski K, Krul W, Liberski PP. Loss of chromosome 22 and proliferative potential in endimomas. *Folia Neuropathol* 2003;41:191-195.
30. Collins VP. Brain tumors: Classification and genes. *J Neurol Psychiatry* 2004;75(Suppl II):ii2-ii11.
31. Biegel JA. Genetics of pediatric central nervous system tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:492-501.
32. DeVries S, Gray JW, Pinkel D, Waldman FM, Sudar D. Comparative genomic hybridization. *Curr Protoc Hum Genet* 2001; Chapter 4: Unit 4.6
33. Paulino AC, Chen-Wen B, Buatti M. Intracranial Endimomas. *Am J Clin Oncol* 2002;25:117-122.
34. Scheil S, Brüderlein S, Eicker M, Herms J, Herold-Mende CH, et al. Low frequency of chromosomal imbalances in anaplastic endimomas as detected by comparative genomic hybridization. *Brain Pathol* 2001;11:133-143.

