

TRABAJO DE FIN DE GRADO FACULTAD DE MEDICINA



REVISIÓN DEL TRATAMIENTO DEL GLIOMA DIFUSO INTRÍNSECO DEL TRONCO (DIPG) A PROPÓSITO DE UN CASO

Autora: Marina Holgado Ayuso

Tutora: Dra. Pilar Alonso Martínez

Servicio de oncología radioterápica. HCUV

Índice

1	Resumen.....	2
2	Introducción.....	3
2.1	Tumores infantiles.....	3
2.2	Tumores del sistema nervioso central en niños.....	4
2.3	DIPG.....	5
2.3.1	Definición.....	5
2.3.2	Prevalencia.....	5
2.3.3	Epidemiología.....	5
2.3.4	Clínica.....	5
2.3.5	Pruebas complementarias.....	6
2.3.6	Estudio histológico y molecular.....	6
2.3.7	Tratamiento.....	8
2.3.8	Pronóstico.....	9
3	Hipótesis.....	9
4	Objetivo.....	10
5	Material y métodos.....	10
5.1	Búsqueda bibliográfica.....	10
5.2	Criterios de inclusión y exclusión.....	10
5.3	Selección de estudios.....	10
5.4	Extracción de datos.....	10
5.5	Consideraciones éticas.....	11
6	Resultados:.....	11
6.1	Anamnesis y exploración física.....	11
6.2	Juicio clínico.....	12
6.3	Tratamiento.....	12
6.4	Evolución.....	14
7	Discusión.....	15
8	Bibliografía.....	16

1 Resumen

Resumen: El DIPG es el tumor de tronco cerebral más frecuente en niños, representa una de las principales causas de muerte en pacientes pediátricos con tumores cerebrales. Es poco prevalente, se diagnostica en edad escolar. Los síntomas son variados, suelen presentar diplopía y déficits neurológicos. La prueba de imagen *gold standard* es la realización de una RMN cerebral, pudiéndose realizar también una biopsia. Es un tumor que siempre se va a considerar de alto grado, se han encontrado diferentes mutaciones en la histona H.

El tratamiento es paliativo, siendo la radioterapia convencional focal dirigida al tumor la única forma que ha demostrado modificar el curso clínico del DIPG, y cada vez hay más pruebas en la bibliografía que defienden la realización de una re-irradiación en la primera progresión, mostrando una mejoría de supervivencia y calidad de vida.

Objetivo: el objetivo de esta revisión es revisar la evidencia y la seguridad de realizar una re-irradiación en la primera progresión tumoral en pacientes seleccionados que, tras una primera irradiación, han tenido una supervivencia libre de clínica de más de 6 meses, consiguiendo con esta re-irradiación un aumento de la supervivencia con buena calidad de vida.

Método: se realiza una búsqueda exhaustiva en bases de datos de artículos de los últimos años publicados, sobre el tratamiento en el momento del diagnóstico del DIPG. También sobre los resultados y la seguridad de realizar una re-irradiación en la progresión tumoral.

Resultado: se expone el caso clínico de un paciente que es diagnosticado con 3 años de DIPG, que tras una primera radiación permanece sin progresión ni sintomatología neurológica asociada hasta 5 años después, que comienza con clínica neurológica y se objetiva progresión en RMN. Se le realiza una re-irradiación aumentando al paciente 6 meses más de supervivencia sin efectos secundarios, siendo la radioterapia un tratamiento eficaz y seguro.

Conclusión: con esta revisión sistemática concluimos que el único tratamiento actualmente para frenar la progresión del DIPG, siendo este paliativo, es la radioterapia, aportando una mayor supervivencia y una mejora de los síntomas a los pacientes. Ante una progresión tumoral, se debe de ofrecer radioterapia externa de nuevo ya que se ha demostrado que es el único tratamiento válido que aumenta el tiempo de supervivencia con buena calidad de vida.

Palabras clave: DIPG, radioterapia convencional focal, re-irradiación, primera progresión tumoral, supervivencia, calidad de vida.

2 Introducción

2.1 Tumores infantiles

En el cáncer infantil se incluyen un gran número de enfermedades. La incidencia es baja, considerándose una enfermedad poco frecuente.(1) En España según el Registro Nacional de Tumores, cada año se registran entre 1300 y 1500 casos nuevos de cáncer infantil.(2)

En las últimas décadas ha habido muchos avances tecnológicos en cuanto a diagnóstico y tratamiento, aumentando así la supervivencia. Aun así, sigue siendo una causa importante de morbimortalidad.

La leucemia es el cáncer infantil más frecuente, dentro de los tipos de leucemias la más común es la leucemia linfoblástica aguda, esta enfermedad afecta a niños entre 2 y 8 años normalmente. Otros tipos de esta enfermedad en la edad pediátrica son la mieloide aguda, que suele aparecer en mayores de 25 años, pero también en la niñez y la adolescencia. Por último, está la leucemia mieloide crónica, siendo esta última muy poco frecuente en niños.

Los linfomas también pueden aparecer, siendo el Linfoma de no Hodgkin el más frecuente en niños, normalmente se desarrolla en el intestino delgado o en el mediastino, aunque también puede aparecer en el hígado, bazo, sistema nervioso, médula ósea y ganglios linfáticos.

En cuanto a tumores sólidos los más frecuentes son los que afectan al sistema nervioso central, pueden aparecer a cualquier edad de la infancia y de la adolescencia, aunque son más frecuentes entre los 5 y los 10 años, la sintomatología suele ser cefalea, vómitos, irritabilidad, convulsiones etc.

El neuroblastoma es un tumor que se origina en las células nerviosas de la glándula suprarrenal, solo se desarrolla en niños, normalmente en menores de 5 años, suele diagnosticarse por una presencia de una masa y dolor abdominal.

El tumor de Wilms afecta a las células renales, normalmente ocurre antes de los 10 años. Los síntomas más frecuentes son la presencia de una masa abdominal, fiebre, sangre en orina y dolor.

A nivel ocular el más frecuente es el retinoblastoma. Se suele desarrollar en niños menores de 5 años, aunque puede aparecer a cualquier edad, se diagnostica por presencia de leucocoria.

En cuanto al aparato musculo esquelético hay varios tipos de tumores que afectan en la edad pediátrica. El rhabdomyosarcoma afecta a las células musculares, las localizaciones más frecuentes son cabeza y cuello, pelvis y extremidades, es más prevalente en varones entre 2 y 6 años. El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente en niños, suele aparecer en los huesos largos, como húmero y fémur, aparece entre los 10 y los 25 años, siendo también más frecuente en varones. El sarcoma de Ewing se presenta en niños de 10 a 25 años, siendo al igual que los dos anteriores más frecuente en varones.(1)

2.2 Tumores del sistema nervioso central en niños

Los tumores del sistema nervioso central en niños representan la segunda causa más frecuente de tumores malignos, siendo una importante causa de morbimortalidad. Se consideran los tumores sólidos infantiles más frecuentes, siendo la segunda causa de cáncer infantil en niños de 0 a 14 años (siendo el 20% del total), y la tercera causa de cáncer en adolescentes de 15 a 19 años (un 10% del total).

Los tumores cerebrales infantiles se caracterizan por ser un grupo heterogéneo en cuanto a histología y con diferentes localizaciones. Los gliomas de bajo grado son los tumores del sistema nervioso central más frecuentes en la población pediátrica (30-50%), después los más comunes son los meduloblastomas (16-25%).

En cuanto a la localización, los tumores supratentoriales son más frecuentes en niños hasta los 3 años y después de los 10 años, en cambio entre los 4 y los 10 años los más frecuentes son los tumores infratentoriales. A nivel histológico, en los supratentoriales los más prevalentes son los astrocitomas, en los infratentoriales los más frecuentes son los gliomas cerebelosos, troncoencefálicos y los ependimomas.

La etiología de la mayoría de este tipo de tumores es desconocida, aun así, se han identificado como causa ciertos factores genéticos, también la radiación ionizante. Además, hay ciertos síndromes de cáncer familiar que aumentan la susceptibilidad a estos tumores, como la neurofibromatosis tipo 1, neurofibromatosis tipo 2, y la esclerosis tuberosa.

Los signos y síntomas de dichos tumores dependen de la localización donde se encuentren, la tasa de crecimiento y la edad del niño. El tratamiento requiere un

manejo multidisciplinar. A pesar de la mejora de los últimos años de los tratamientos, siguen siendo una importante causa de morbimortalidad.(1)

2.3 DIPG

2.3.1 Definición

El glioma difuso de protuberancia, DIPG por sus siglas en inglés, es el tumor de tronco cerebral más frecuente en niños, siendo el 80% de ellos(3). Son gliomas de alto grado, que ocurren principalmente en niños, siendo unas de las principales causas de muerte en pacientes pediátricos que padecen tumores cerebrales(4).

Este tipo de tumor está bien definido en su presentación clínica, radiológica y caracterización molecular. Tenemos que decir que el término DIPG define una entidad clínico-radiológica, ya que a nivel molecular existen varios subtipos. (3)

Este tumor origina su crecimiento difuso en el puente, en el tronco del encéfalo, las células del DIPG tienen una gran difusión, haciendo que este tumor se extienda más fácilmente de manera irregular y aleatoria por el encéfalo.(5)

2.3.2 Prevalencia

Es un tumor que tiene poca prevalencia, en España en concreto se diagnostican unos 20-25 casos nuevos al año (300 nuevos casos en Europa), esto junto con su mal pronóstico y la gran carga psicosocial que supone tanto al paciente como a los familiares, hace que sea necesario un manejo multidisciplinar en centros de referencia en pediatría neuro-oncológica.(3)

2.3.3 Epidemiología

Esta patología se diagnostica normalmente en edad escolar, la edad media es cercana a los 7 años, aunque también se han encontrado casos por debajo de los 5 años, en edad adolescente e incluso en adultos. No muestran predilección por ningún sexo.(3)

2.3.4 Clínica

Algunos síntomas pueden comenzar semanas incluso meses antes del diagnóstico. Puede ser bilateral y/o asimétrica de pares craneales (VI, VII, pares bajos con babeo y disfagia), de vías largas (debilidad, hipoestesia, hiperreflexia) y signos cerebelosos (ataxia, disartria).(3)

Esta asociación de síntomas, aunque es muy característica, se presenta en un 50% de los pacientes de manera conjunta. La presentación de diplopía, debido a estar afectado el VI par craneal, es casi siempre el primer signo clínico de este tipo de tumor, por lo que, si aparece este junto con otros déficits neurológicos, hace que haya una alta sospecha de DIPG.

Un tercio de los pacientes padecen síntomas a consecuencia de la hipertensión intracraneal o hidrocefalia, debida a la obstrucción del acueducto de Silvio por aumento de la protuberancia. Otros síntomas menos comunes es la alteración en el control de esfínteres, sin que haya una lesión de médula asociada.(6)

2.3.5 Pruebas complementarias

Como pruebas complementarias para llegar al diagnóstico de DIPG, lo primero es realizar un TAC craneal, en el cual se vería una lesión hipodensa en el tronco cerebral, que no realza, o lo hace de forma variable. Aun así, el TAC no nos serviría para confirmar dicho diagnóstico, para ello tendremos que realizar una RM cerebral, que es la prueba “*gold standard*”. La imagen característica que veremos en la RM cerebral será una masa grande, infiltrativa, a veces asimétrica y que se expande de manera difusa, con epicentro en la protuberancia (afectando a más del 50%). Normalmente es un tumor exofítico en la parte anterior, y puede afectar a la arteria basilar (en un 82% de los casos), el bulbo suele estar al margen de la afectación (aunque a veces puede comprimirlo), también podrían estar afectados por el mesencéfalo y los pedúnculos cerebelosos. En T1 se ve una lesión hipointensa, en T2 se visualiza hiperintenso. En las imágenes de recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) se ve un realce del tumor y del tejido que le rodea. En esta última y en T2 es donde se visualiza mejor la afectación en la protuberancia. (3,7)

La RM espinal está indicada en el momento del diagnóstico para poder descartar metástasis.(3)

En el momento del diagnóstico suele medir más de 2 cm y se suelen visualizar las hemorragias petequiales intratumorales.(7)

Conforme el tumor va aumentando de tamaño, el patrón de realce ausente o débil normalmente evoluciona a áreas de necrosis focal con realce en anillo y posterior realce difuso y necrosis en momentos posteriores.(4)

2.3.6 Estudio histológico y molecular

El DIPG a nivel histológico es similar a los astrocitomas de grado III y IV de la OMS de otras áreas del cerebro.(8)

En cuanto a la histología y a nivel molecular el DIPG es un glioma cuya biología es de alto grado, independientemente de lo que observemos a nivel histológico en la muestra (suele estar entre grado II-IV). Aunque no existe una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia general según el grado que nos revele. (3)

El primer gran avance en la comprensión de la biología del DIPG sucedió en el año 2012, cuando diferentes grupos encontraron mutaciones en la histona H3, la cual le diferencia de otros gliomas pediátricos y adultos(8). Se han detectado mutaciones en el 80% de los casos, en genes que codifican las variantes de histona H3.1 y H3.3, con reemplazo de la lisina 27 por metionina. La H3.3 aparece en otros gliomas malignos de la línea media también, en el DIPG aparece en el 60%. La H3.1 es solo de protuberancia, aparece en un 20% de los casos de DIPG, esta última se puede relacionar con la mutación ACVR1. También existen otro tipos de mutaciones que afectan a los genes TP53, PDGFRA o ATRX.(3)

Esta nueva comprensión de la biología del DIPG ha permitido la creación de múltiples y diferentes modelos murinos que imitan características de su biología, por ejemplo, se creó un modelo murino que contenía la mutación H3.3K27M, demostrando su papel en la carcinogénesis.(8)

La biopsia en tumores del tronco se indica cuando en las pruebas de imagen se visualizan características radiológicas que no son típicas y que generan dudas a la hora del diagnóstico, o para obtener material destinado al estudio mutacional. La biopsia que se realiza es la estereotáxica.(3)

La seguridad del paciente en esta intervención sigue siendo una preocupación, los estudios y metaanálisis más recientes han obtenido buenos resultados. El rendimiento diagnóstico y las tasas de morbilidad fueron comparables a las de otras ubicaciones en el cerebro. Algunos pacientes presentan un empeoramiento tras su realización, pero este es leve y autolimitado. Por ello es necesario que esta técnica se realice en un centro de referencia.(3,7).

Para realizar este procedimiento hay que tener en cuenta la situación clínica del paciente, que la familia entienda el objetivo y que esta prueba no haga que se retrase el inicio del tratamiento con radioterapia. En los pacientes con presentación de imagen clásica no se realizaba este procedimiento, pero en los últimos años, siempre que la seguridad del paciente sea adecuada, se suele llevar a cabo para estudiar la mutación K27M en DNA tumoral libre en LCR, por lo que se puede utilizar para el diagnóstico en aquellos pacientes en los que sea importante saber la existencia o no de esta mutación, o aquellos en los que se dude sobre el diagnóstico de DIPG. Actualmente se está estudiando si este método se puede utilizar no solo de manera diagnóstica, sino para poder monitorizar la respuesta al tratamiento.(3)

2.3.7 Tratamiento

2.3.7.1 Tratamiento quirúrgico

Como tratamiento la neurocirugía no se contempla debido a la localización del tumor, además como este infiltra estructuras vitales, solo se realizaría para tomar la biopsia o por hidrocefalia obstructiva.(3)

2.3.7.2 Quimioterapia

En cuanto a la quimioterapia, debido a la imposibilidad de tratamiento quirúrgico en el DIPG se recurrió a la quimioterapia sistémica, en los ensayos de los últimos años se demuestra que no hubo ninguna mejora en el pronóstico, ya que se basaron en terapias dirigidas o en agentes de quimioterapia tradicionales. Uno de los que se probó fue la temozolomida, de manera única y combinada, no se logró ninguna mejoría, de hecho, se asoció a un aumento de comorbilidad. También se probó una combinación de cisplatino, etopósido, vincristina e ifosfamida; vincristina y VP-16 oral; etopósido, citarabina, ifosfamida, cisplatino y dactinomicina; cisplatino/etopósido, ciclofosfamida/vincristina/metrotexato; y la quimioterapia adyuvante con interferón- γ y ciclofosfamida, ninguno de ellos demostró una mejora de la supervivencia.(8)

Por lo que actualmente esta no se contempla en el tratamiento del DIPG, ya que la barrera hematoencefálica dificulta el paso de estas sustancias, si a eso le sumamos el crecimiento difuso característico que tiene este tumor se hace muy difícil este tipo de tratamiento.(5)

2.3.7.3 Radioterapia

El tratamiento del DIPG es paliativo y se realiza con radioterapia convencional focal dirigida al tumor con 54 Gy divididos en 6 semanas, otra opción es una pauta hipofraccionada de 33-40 Gy en tres semanas (indicada sobre todo en pacientes con situación neurológica comprometida). Es el único tratamiento que ha probado mejorar los síntomas, retrasar la progresión del tumor durante unos meses en el 80% de los pacientes.

En situación de progresión tumoral, el único tratamiento eficaz es la re-irradiación focal, con dosis fraccionadas entre 20-36 Gy. Este tipo de reintervención se realiza en pacientes que obtuvieron una buena respuesta ante la primera radioterapia, y que esta haya durado 6 meses como mínimo.

Se han realizado varios ensayos clínicos, y quitando la radioterapia, ni los agentes citostáticos, ni los agentes biológicos, ni la administración local de fármacos a través de dispositivo insertado, han cambiado la progresión del tumor.(3)

2.3.7.4 Corticoides

El tratamiento con corticoides debe ser en momentos limitados, con mínima dosis eficaz y no alargarlos en el tiempo, se suelen indicar como puerta hacia la radioterapia. No se deben dar en fases de progresión de la enfermedad ni tampoco en la última etapa de la vida. En los pacientes en los que el ir reduciendo la dosis de los corticoides resulta complicada, se puede iniciar con bevacizumab, este tiene efecto antiinflamatorio, buen perfil de toxicidad y nos ayuda a suspender los corticoides en pocas semanas.(3)

2.3.8 Pronóstico

Hoy en día, se trata de una enfermedad que no tiene cura, el pronóstico es muy desfavorable. La mayoría de los pacientes acaban falleciendo en los dos primeros años desde el diagnóstico, la mediana de supervivencia general es de 8 a 11 meses.(3,4)

Debido a la inexistencia de un tratamiento eficaz que aumente la supervivencia de estos pacientes, se les ofrece participar en ensayos clínicos, si los hay en ese momento, ya que el pronóstico es muy malo.

Es fundamental que haya proyectos de investigación de esta patología, por ello es necesario el registro de los casos de DIPG en la plataforma SIOP, para realizar proyectos de investigación a nivel internacional.(3)

A estos pacientes se les debe dar un tratamiento de soporte, la calidad de vida de ellos y de sus familiares mejora, si desde el diagnóstico se realizan una serie de medidas, como un adecuado manejo neurológico, rehabilitación para irse adaptando a las nuevas situaciones, tratar la disfagia y los problemas de comunicación, y lo que es muy importante, la ayuda psicológica y emocional hacia los pacientes y sus familiares.(3)

Es una enfermedad muy dura, hay que tener en cuenta que los pacientes son niños, lo que dificulta mucho todo el proceso, a nivel de entendimiento, estancia en el hospital, desesperanza de los familiares. El manejo lleva estancado mucho tiempo, sin tener grandes avances, por lo que hay que concienciar que se necesitan nuevas líneas de investigación para poder mejorar el tratamiento y el pronóstico de dicha enfermedad.

3 Hipótesis

Revisar a literatura existente sobre el tratamiento del DIPG y demostrar que la re-irradiación cerebral en pacientes con progresión de DIPG es un tratamiento seguro y

eficaz. Para ellos documentaremos el trabajo con un caso real tratado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

4 Objetivo

- ✓ Revisar la literatura científica existente sobre el tratamiento de los pacientes con DIPG en el momento del diagnóstico y más profundamente ante la progresión tumoral.

Otros objetivos secundarios son:

- ✓ Identificar y comparar los diferentes tratamientos existentes, así como su evidencia en el tratamiento del DIPG.
- ✓ Comparar la literatura científica con un caso clínico real.

5 Material y métodos

5.1 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, utilizando términos de búsqueda relevantes relacionados con el DIPG. Los términos de búsqueda incluyeron, pero no se limitaron a, “difuse intrinsic pontine glioma”, “glioma pontino”, “pontine glioma”, “DIPG” entre otros. La búsqueda se realizó tanto en inglés como en español, desde el año 2017 hasta la actualidad.

5.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se aplicaron criterios de inclusión para seleccionar los estudios apropiados para la revisión. Se incluyeron artículos que abordaban aspectos clínicos, radiológicos, histopatológicos, moleculares, terapéuticos y pronóstico de DIPG. Se excluyeron aquellos artículos que no estaban relacionados con el tema de interés o que no cumplían con los criterios de calidad predefinidos.

5.3 Selección de estudios

Se realizó la selección de los estudios, la revisión de títulos y resúmenes y evaluación de textos completos de los artículos identificados durante la búsqueda bibliográfica.

5.4 Extracción de datos

Los datos extraídos incluyeron detalles sobre el diseño del estudio, características de la población de estudio, los métodos que se utilizaron, las conclusiones.

5.5 Consideraciones éticas

Este trabajo de fin de grado de revisión bibliográfica se realizó respetando los principios éticos, se citaron correctamente todas las fuentes utilizadas, y se respetaron los derechos de los autores originales.

6 Resultados:

6.1 Anamnesis y exploración física

Paciente varón de 3 años, diagnosticado de glioma difuso de línea media H3K27M derivado desde el Hospital de Burgos para iniciar el tratamiento con radioterapia en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

- Antecedentes personales
 - ✓ Embarazo controlado, parto eutócico a término. Las pruebas metabólicas fueron negativas. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral superados.
 - ✓ Desarrollo psicomotor normal.
 - ✓ No alergias medicamentosas conocidas, tampoco alimentarias.
 - ✓ Calendario vacunal referido al día, incluyendo Prevenar®.
 - ✓ No toma ningún tipo de tratamiento habitual.
 - ✓ Diagnosticado de glioma difuso de línea media H3K27M en agosto de 2017 en el Hospital de Burgos.
- Antecedentes familiares
 - ✓ Madre y padre sanos, sin ninguna patología destacable.
 - ✓ No hay antecedentes familiares de enfermedades hemano-oncológicas.
- Exploración física
 - ✓ Constantes basales: temperatura de 36.1°C, tensión arterial 105/76 mmHg, frecuencia cardiaca 97lpm, saturación de oxígeno del 100%.
 - ✓ Buen estado en general, normocoloreado, bien hidratado y perfundido, no presenta Petequias, leve eritema malar bilateral. El paciente no presenta signos meníngeos ni rigidez nuchal. En la exploración no se palpan adenopatías significativas.
 - ✓ Auscultación cardiaca: rítmica sin soplos.
 - ✓ Auscultación pulmonar: presenta buena ventilación bilateral sin ruidos patológicos sobreañadidos ni signos de distrés. El abdomen se palpa distendido, blando y depresible, no presenta dolor a la palpación, tampoco presenta signos de irritación peritoneal, no se palpan

visceromegalias, los ruidos hidroaéreos están presentes, la exploración de la orofaringe es normal.

- ✓ Exploración neurológica: Glasgow 15/15. El paciente está consciente, orientado y colaborador, las pupilas son isocóricas y normorreactivas. Presenta hemiparesia derecha, la marcha se realiza con ayuda.

6.2. Pruebas complementarias

Se le realizó una resonancia magnética en la que se visualizó una tumoración en ganglios basales izquierdos con extensión hacia mesencéfalo y protuberancia alta ipsilateral compatible en primer lugar con astrocitoma difuso de bajo grado con hidrocefalia biventricular secundaria al proceso.

Se biopsia la lesión y se envía al servicio de anatomía patológica, donde el resultado fue: Glioma Difuso de línea media H3K27M.



Imagen 1. Imagen de resonancia magnética en corte axial de 2017.

6.2 Juicio clínico

Glioma difuso de línea media H3K27M.

6.3 Tratamiento

Se administró tratamiento con radioterapia externa con intención paliativa/radical, con acelerador lineal. La dosis fue de 54 Gy, con un fraccionamiento de 1.8 Gy por sesión, 5 sesiones a la semana. La duración del tratamiento fue desde el 30 de octubre al 13 de diciembre de 2017

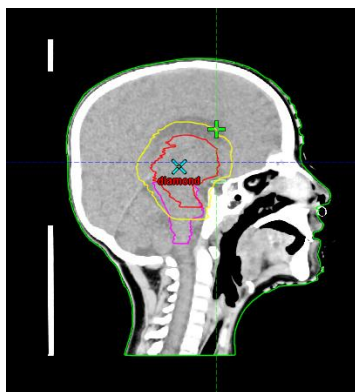


Imagen 2. Imagen de radioterapia externa del primer tratamiento que se llevó a cabo en 2017. El volumen rojo es el del tumor, y el amarillo es el tumor con márgenes.

El paciente tras el primer tratamiento de radioterapia estuvo con remisión de síntomas y buen estado general hasta noviembre de 2022, donde se evidencia una progresión tanto a nivel clínico como radiológico.

Se envía de nuevo al servicio de Oncología Radioterápica de manera muy preferente para valorar radioterapia externa. El paciente refiere empeoramiento neurológico en los últimos 10 días, con bradipsiquia y visión borrosa puntual.

Se le realiza una resonancia magnética de seguimiento el 15/11/2022. Se observa un glioma difuso de línea media en el tálamo izquierdo, con aumento de la extensión tumoral a nivel troncoencefálico, alcanzando la unión bulbo medular y a ambos hemisferios cerebelosos, condicionando así la obliteración parcial de la cisterna magna. La ventriculomegalia supratentorial permanece estable.



Imagen 3. Imagen de resonancia magnética en corte coronal de recidiva en 2022.

Se revisó el protocolo vigente el ese momento, el de febrero de 2021 de SEHOP, se decide ofrecer a la familia la posibilidad de re-irradiación con radioterapia externa focal

a 20-30.6 Gy, se les explican los riesgos y los beneficios asociados a la re-irradiación, así como la corticoterapia necesaria en estos casos. Los padres entienden y firman el consentimiento informado.

Por lo que se trata al paciente con re-irradiación con radioterapia externa focal a 30.6 Gy desde el 23/11/2022 al 19/12/22.

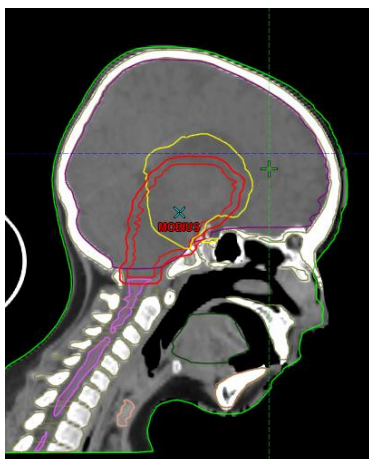


Imagen 4. Imagen de la re-irradiación que se realizó en 2022. El volumen rojo es el tumor de ese momento comparado con el volumen amarillo que es el tumor inicial.

Se le revisa el 26/1/2023, realizando una resonancia magnética que se compara con estudios previos, el último fue el de noviembre de 2022.

Como conclusión, hay una mejoría radiológica, presentando una marcada disminución de la afectación infratentorial, una mínima disminución del tamaño del componente tumoral talámico.

En ese momento el paciente muestra mejoría clínica, que presentó tras la re-irradiación, sobre todo a nivel oftálmico. Se suspenden los corticoides realizando una pauta descendente.

6.4 Evolución

El 01/04/2023 el paciente acude a urgencias por episodio definido como inestabilidad de escasos segundos de duración, asociada a disartria, además desde hace 48 horas refiere vómitos de predominio matutino, más apático y cansado desde hace unos 6 días. No presenta ni cefalea ni molestias en la zona nuchal.

El 25/05/2023 se le ingresa de manera urgente para tratamiento paliativo en el contexto de glioma difuso en línea media en progresión.

El 26/05/2023 el paciente fallece sedado y con analgesia, tranquilo y acompañado de sus familiares.

7 Discusión

El glioma difuso de protuberancia, DIPG por sus siglas en inglés, es el tumor de tronco cerebral más frecuente en niños, el 80% de los tumores de tronco son DIPG(3).

Se trata de tumores de mal pronóstico, normalmente con una supervivencia menor a un año. El diagnóstico se realiza mediante RMN en el que la imagen obtenida puede establecer el diagnóstico sin la necesidad de confirmación histológica. Aun así, en los últimos años se realiza biopsia de la zona, siempre que no conlleve riesgo para el paciente, con el fin de obtener mutaciones que pueden ser útiles para la caracterización tumoral, así como para ensayos clínicos futuros.(3)

Hasta el momento todos los tratamientos existentes son paliativos, siendo la radioterapia el pilar fundamental (9).El tratamiento con corticoides o la cirugía se reservan para aliviar sintomatología. En cuanto a la quimioterapia, no ha mostrado beneficio en este tipo de pacientes reservándose solo como opción de tratamiento de mantenimiento sin claras expectativas o como parte de ensayos clínicos (8).

La radioterapia como tratamiento principal del tumor al diagnóstico, según la bibliografía consultada, retrasa la progresión consiguiendo en ocasiones disminución de la lesión o del edema acompañante y por ello aumentando la supervivencia y sobre todo aportando calidad de vida (3).

En los casos de respuesta al tratamiento primario con radioterapia que permanezcan estables y asintomáticas en un periodo superior a 6 meses, la re-irradiación se ha mostrado como un tratamiento eficaz para prolongar la vida con una buena calidad de vida.

El caso clínico aportado refleja la evidencia encontrada en la bibliografía consultada. El paciente fue diagnosticado tras clínica neurológica, a través de RMN de tumor DIPG. Se pudo realizar una biopsia en la que se objetiva una de las mutaciones más frecuentes del DIPG y se sometió a Radioterapia con un excelente resultado. El paciente mostró una respuesta parcial de la lesión que mantuvo durante 5 años, tiempo en el cual tuvo una excelente calidad de vida.

Teniendo en cuenta este largo periodo de estabilidad, el paciente pudo ser sometido a re-irradiación cuando llego el momento de la recidiva. Obtuvo esta vez 5 meses de supervivencia con aceptable calidad de vida y sin efectos secundarios derivados del re-tratamiento.

En resumen, la radioterapia se postula como el tratamiento fundamental de los pacientes con DIPG tanto en el diagnóstico como ante su progresión, siendo además una tratamiento seguro y eficaz.

8 Bibliografía

1. Cáncer AEC el. Cáncer infantil: tumores más frecuentes en niños - AECC † [Internet]. Blog de la Asociación Española Contra el Cáncer. 2019 [citado 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://blog.contraelcancer.es/cancer-infantil-tumores-frecuentes/>
2. Vázquez Gómez V, Carceller Ortega E, Lassaletta Atienza Á. Tumores cerebrales en niños | Pediatría integral [Internet]. 2021 [citado 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-10/tumores-cerebrales-en-ninos-2021/>
3. Kluiver TA, Alieva M, Van Vuurden DG, Wehrens EJ, Rios AC. Invaders Exposed: Understanding and Targeting Tumor Cell Invasion in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Front Oncol*. 7 de febrero de 2020;10:92.
4. Dalle Ore C, Coleman C, Gupta N, Mueller S. Advances and Clinical Trials Update in the Treatment of Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas. *Pediatr Neurosurg*. 13 de enero de 2023;58(5):259-66.
5. TAZ-TFG-2022-3677.pdf [Internet]. [citado 12 de enero de 2024]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/126159/files/TAZ-TFG-2022-3677.pdf>
6. Sánchez MM. Desarrollo de un nuevo modelo ortotópico de tumor difuso de protuberancia (DIPG) en ratón a través de sistema guiado por bolt. Nuevas vías de tratamiento en modelos preclínicos de DIPG.
7. Noureldine MHA, Shimony N, Jallo GI. Diffuse Midline Glioma – Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. En: Jallo GI, Noureldine MHA, Shimony N, editores. *Brainstem Tumors: Diagnosis and Management* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 12 de enero de 2024]. p. 159-93. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-38774-7_8
8. Tosi U, Souweidane M. Fifty years of DIPG: looking at the future with hope. *Childs Nerv Syst*. 1 de octubre de 2023;39(10):2675-86.
9. Hayashi A, Ito E, Omura M, Aida N, Tanaka M, Tanaka Y, et al. Hypofractionated radiotherapy in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Pediatr Int*. enero de 2020;62(1):47-51.

Revisión del tratamiento del glioma difuso intrínseco del tronco (DIPG) a propósito de un caso



Marina Holgado Ayuso. Tutora: Dra. Pilar Alonso Martínez

Trabajo de fin de grado de Medicina.

Universidad de Valladolid. Curso 2023-2024.

Servicio de Oncología Radioterápica. HCUV.



Introducción

El **DIPG** es el tumor de tronco cerebral más frecuente en niños, representa una de las principales causas de muerte en pacientes pediátricos con tumores cerebrales. Es **poco prevalente**, se diagnostica en edad escolar. Los síntomas son variados diploía y déficits neurológicos. Siempre se va a considerar de **alto grado**.

Muy mal pronóstico, con una supervivencia media desde el diagnóstico de **8-11 meses**.

La prueba de imagen gold standard es la **RMN cerebral**.

El **tratamiento es paliativo**, siendo la **radioterapia convencional focal dirigida al tumor** la única forma que ha demostrado modificar el curso clínico.



Objetivos

- Revisar la literatura científica sobre el tratamiento de los pacientes con DIPG, tanto en el momento del diagnóstico como ante una recidiva.
- Comparar la literatura científica con un caso clínico real.

Materiales y métodos

Búsqueda bibliográfica en PubMed sobre el tratamiento en el momento del diagnóstico del tumor, como la seguridad de realizar una re-irradiación cuando aparece progresión tumoral.



Incluye: artículos que abordan aspectos clínicos, radiológicos, histopatológicos, moleculares, terapéuticos y pronósticos del DIPG.

Excluye: artículos no relacionados con el tema de interés o que no cumplieran con los criterios de calidad.

Resultados

Niño de 3 años diagnosticado de **DIPG línea media H3K27M** derivado del Hospital de Burgos en septiembre de 2017 para inicio de tratamiento con radioterapia en el HCUV.

El tratamiento fue **radioterapia externa focal** 54 Gy con fraccionamiento de 1,8 Gy/sesión (5 sesiones/semana, 6 semanas).

Buena tolerancia al tratamiento.

5 años

El paciente presenta **remisión de síntomas y buena calidad de vida** hasta noviembre de 2022, donde se evidencia **progresión tumoral** a nivel clínico y radiológico.

Se decide realizar **re-irradiación** con radioterapia externa focal a 30,6 Gy.

En enero de 2023 se le realiza una revisión, donde se muestra **mejoría clínica tras la re-irradiación**.

Empeora en mayo de 2023, falleciendo finalmente.

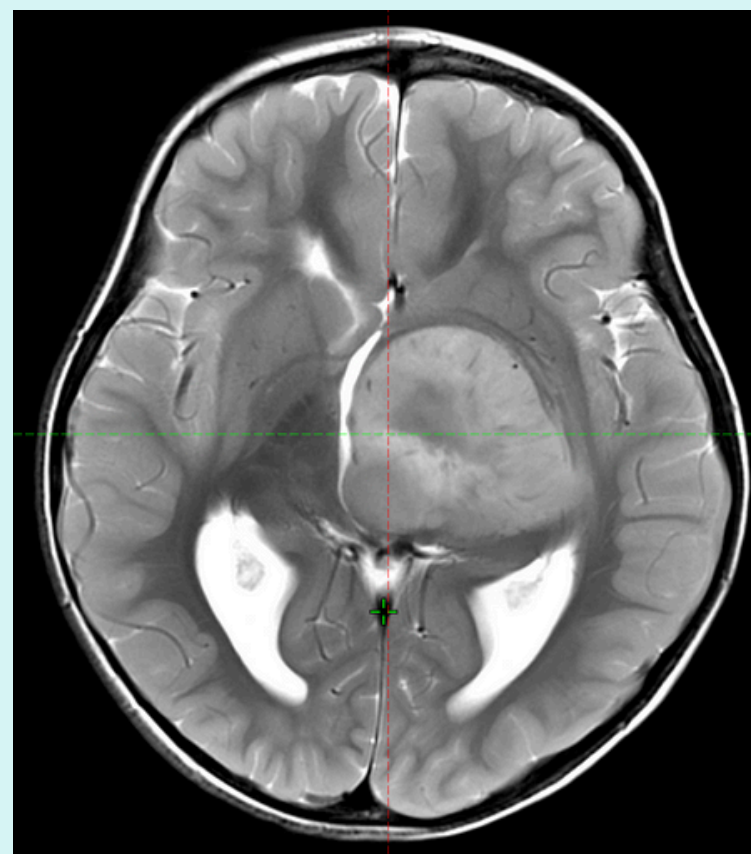


Imagen 1. RMN diagnóstico (2017).

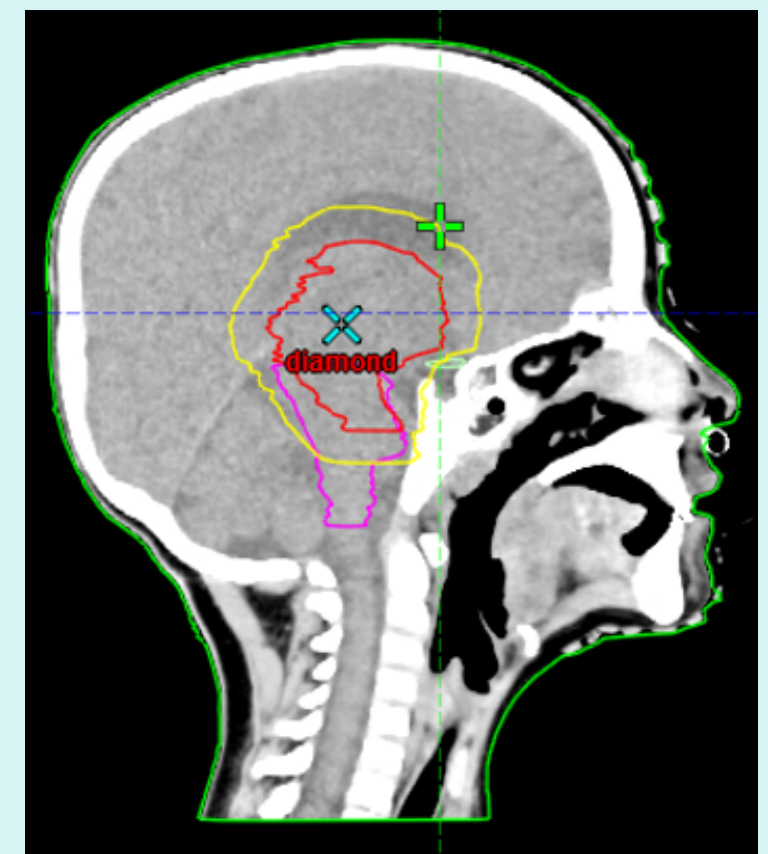


Imagen 2. RTE primer tratamiento (2017). Rojo: tumor; Amarillo: tumor con márgenes.

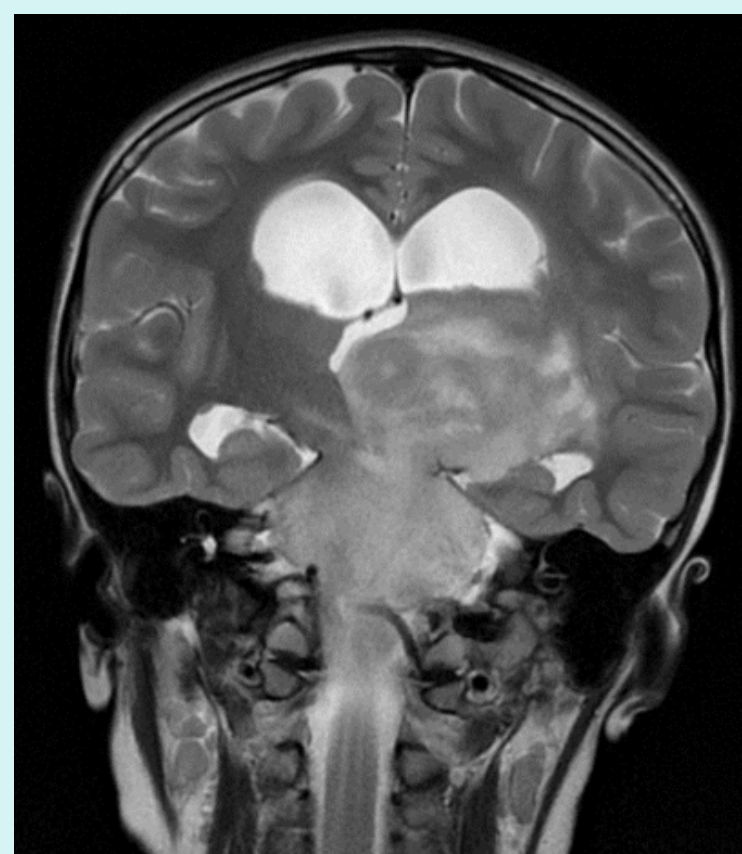


Imagen 3. RMN recidiva (2022).

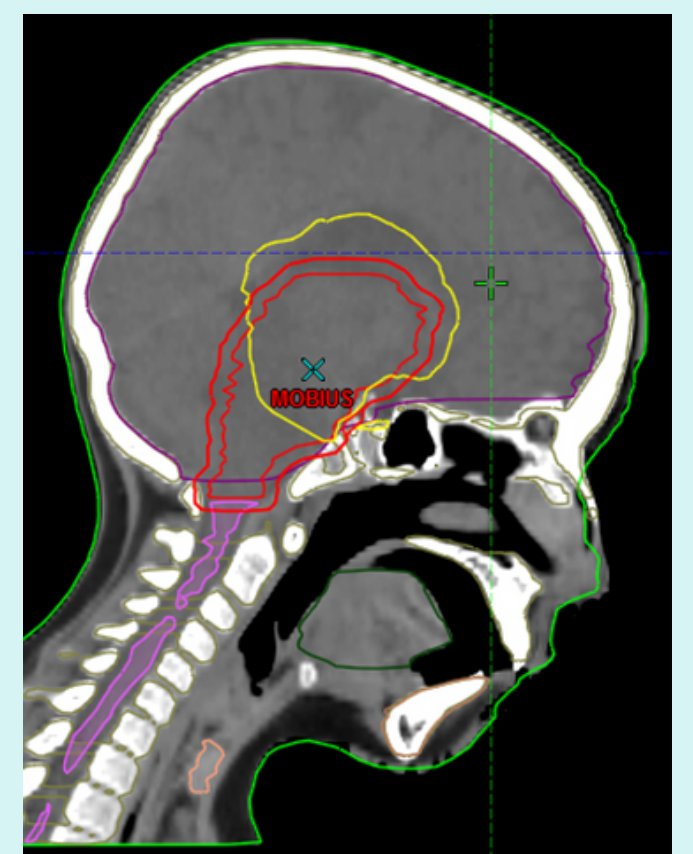
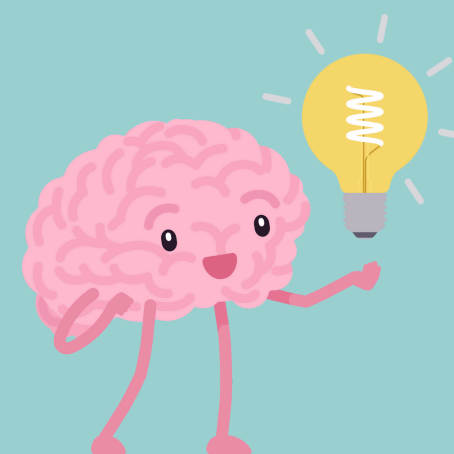


Imagen 4. RTE re-irradiación recidiva (2022). Rojo: tumor actual; Amarillo: tumor inicial.

Conclusiones

- Con esta revisión sistemática concluimos que el **único tratamiento actual para frenar la progresión** del DIPG (siendo paliativo) es la **RTE focal**, ya que **aumenta la supervivencia y mejora los síntomas**.
- Ante la **progresión** tumoral debemos ofrecer **re-irradiación**, puesto que es el único tratamiento que aumento el tiempo de supervivencia y mejora de la calidad de vida.



Bibliografía

