



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**SUPERVIVENCIA A GLIOMAS DE BAJO GRADO EN
POBLACIÓN INFANTIL TRATADA CON QUIMIO-
RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y CIRUGÍA
HOSPITAL REBAGLIATI MARTINS 2004 -2014**

**PRESENTADO POR
JOSUE LUIS INGA GUTIERREZ**

ASESOR

FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
RADIOTERAPIA**

**LIMA – PERÚ
2018**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**SUPERVIVENCIA A GLIOMAS DE BAJO GRADO EN
POBLACIÓN INFANTIL TRATADA CON QUIMIO-
RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y CIRUGÍA
HOSPITAL REBAGLIATI MARTINS 2004 -2014**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR
JOSUE LUIS INGA GUTIERREZ
ASESOR
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

LIMA-PERÚ

2018

ÍNDICE

Portada	i
Índice	ii

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática	01
1.2 Formulación del problema	02
1.3 Objetivos	07
1.3.1 Objetivo general	07
1.3.2 Objetivo específico	07
1.4 Justificación	08
1.4.1. Importancia	09
1.4.2. Viabilidad	09
1.5 Limitaciones	10

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes	11
2.2 Bases teóricas	17
2.3 Definiciones de términos básicos	24

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formación de la hipótesis	26
3.2 variable y su operacionalización	26

CAPITULO IV: METODOLOGIA	
4.1 Diseño metodológico	28
4..2 Diseño muestral	28
4.3 Procedimientos de recolección de datos.	29
4.4 Operacionalización de variables	29
4.5 procesamiento y análisis de datos	29
4.5 Aspectos éticos	29
CRONOGRAMA	30
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	
Matriz de consistencia.	34
Instrumento de recolección de datos	35

1.1 Descripción de la realidad problemática

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) forma parte del segundo tipo de tumores malignos sólidos más frecuentes en los niños y adolescentes; representan 25 % en la población infantil de 0 a 14 años y como causa más común de muerte relacionadas en estas edades. Su incidencia se calcula de 2 a 5 por 100 000 niños. y figuran entre los principales de consultas y hospitalizaciones en los servicios de neurocirugía pediátrica en el territorio peruano y el mundo, numeroso equipos y recursos humanos dedicados a la atención de esta enfermedad. Es una de las patologías clínicas en las que el trabajo debe ser multidisciplinario, que nos permita el tratamiento oportuno y obtener mayor supervivencia con mejor calidad de vida de los pacientes tratados por esta patología.

El número de supervivencia de pacientes tratados se incrementaron considerablemente en los últimos años, lo cual se relaciona con las mejoras de metodologías de diagnóstico como resonancia magnética nuclear, mejores técnicas quirúrgicas, adecuada anestesiología, así como adyuvancia de radioterapia, quimioterapia; a pesar de estas mejoras en países con altos niveles de desarrollo, no está a niveles deseados. En diversos centros y hospitales del mundo se investiga y se hacen nuevas propuestas para incrementar los índices de la supervivencia de pacientes pediátricos con tumores del SNC como también la calidad de vida después del tratamiento. En diferentes trabajos se vincula

dicha supervivencia con factores como la edad del paciente, el diagnóstico histológico, el grado de resección quirúrgica y el tratamiento coadyuvante con radioterapia y quimioterapia.

Los tratamientos de gliomas tipo bajo grado ha sido no controvertido sin llegar a una estandarización en estos años, hasta el momento no se ha podido establecer un consenso que se fundamente para una óptima calidad. De tal modo, en estos últimos años el problema ha mejorado importantemente gracias al aporte de resultados estudios clínicos para responder algunas preguntas específicas. Los estudios ponen a disposición los efectos pronósticos del tipo de resección quirúrgicas (resección extensa o total vs biopsia). Es importante mencionar los resultados de las cirugías parciales vs extensas, si la cirugía es de resección total, en mayoría de casos tiene mejor sobrevida, como es de esperar una recurrencia más tardía a diferencia de las cirugías sub óptimas y una mejor calidad de vida cuando la extirpación es lo más completa posible. Con resultados de múltiples estudios, se puede justificar el no dar tratamiento de radioterapia o retrasarlo hasta que el tumor progrese o la edad apropiada del paciente, dado la recurrencia/progresión puede ser más precoz, la sobrevida total refleja resultados similares; los beneficios de mejorar en técnicas médicas puede ser se disminuir o evitar efectos y trastornos secundarios por los efectos indeseados de la radioterapia post tratamiento, principalmente efectos neurocognitivos. Se ha demostrado la efectos en estos pacientes en el mediano plazo (más de un año), estos estudios se realizaron en pacientes tratados con técnica de irradiación holocraneana, estudios más recientes con técnica de 3D que actualmente (irradiación de la lesión más un margen de 2 cm) se han encontrado disminución de los efectos neurocognitivas de significación clínica en un tiempo de 2 a 4 años de seguimiento. Los diferentes resultados mostraron dosis

óptimas, a un no están estandarizadas, pero aportaron dosis apropiada, a sí se ha podido establecer que la sobrevida con 59.4 Gy en 33 fracciones no es mejor que con 45 Gy en 25 fracciones, pero si, se ha demostrado supervivencia inferior con la dosis más alta.

Otros diferentes estudios aportaron resultado de dosis con 64.8 Gy en 36 fracciones no es mejor que 50.4 en 28 fracciones. De tal manera, la dosis óptima de tratamiento oscila en un rango de 45Gy o más, pero menor que 59.4 Gy., posiblemente entre los 50 y los 55 Gy, para obtener mayores beneficios del control de la lesión y una buena sobrevida.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Cuál fue la supervivencia a gliomas de bajo grado en población infantil tratada con quimio- radioterapia adyuvante y cirugía hospital rebagliati martins 2004 - 2014?

1.2.2 Problemas específicos

Problema específico 1

¿Identificar la supervivencia de la población infantil con glioma de bajo grado tratados con cirugía?

Problema específico 2

¿Identificar la supervivencia de la población infantil con glioma de bajo grado tratados con radioterapia y quimioterapia adyuvante?

Problema específico 3.

¿determinar la relación la relación que existe entre la supervivencia de la población infantil con glioma de bajo grado tratados con cirugía y radioterapia quimioterapia adyuvante?

Problema específico 4.

¿Cuál fue la población que presento recurrencia después del tratamiento de radioterapia y quimioterapia?

Problema específico 5.

¿Cuáles fue los efectos secundarios más frecuentes, después de tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia?

Problema específico 6.

¿Cuánto fue el tiempo de vida libre de enfermedad de los que recibieron tratamiento quirúrgico y radioterapia quimioterapia adyuvante?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Estudiar la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con cirugía radioterapia y quimioterapia adyuvante en el

Hospital Rebagliati Martins del año 2004 al 2014.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con neurocirugía en el Hospital Rebagliati Martins del año 2004 al 2014.

- Establecer la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con radioterapia y quimioterapia en el Hospital Rebagliati Martins del año 2004 al 2014.
- Precisar la relación entre Estudiar la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con cirugía y los que recibieron radioterapia y quimioterapia adyuvante en el Hospital Rebagliati Martins del año 2004 al 2014.
- Indicar la relación que existe entre la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con cirugía y los que recibieron radioterapia y quimioterapia adyuvante en el Hospital Rebagliati Martins del año 2004 al 2014, según el sexo.
- Señalar la relación que existe entre la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con cirugía y los que recibieron radioterapia y quimioterapia adyuvante en el Hospital Rebagliati Martins del año 2004 al 2014, según tiempo de recurrencia.

1.4 Justificación

Se reportan en muchos estudios la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico con resección completa del tumor y resección parcial (dependiendo del tamaño y la ubicación de tumor) pues es fundamental para seguir con un tratamiento adecuado. Es por ello que como resultados obtenidos tenemos un propósito, de conocer la sobrevida a quienes se sometieron a tratamientos quirúrgico y los que recibieron tratamiento de radioterapia y quimioterapia adyuvante, todo esto nos permitirá mejorar los criterios de tratamientos post quirúrgicos basándonos en resultados obtenidos en este

periodo de tiempo. También es importante evaluar la calidad de vida de los pacientes pediátricos sometidos al tratamiento quirúrgico, radioterapia adyuvante y quimioterapia adyuvante pues pueden traer efectos secundarios a corto plazo como también a largo plazo que requieran ser evaluados y tomar acciones para mejorar estos efectos.

Por lo tanto los gliomas de bajo grado manejados quirúrgicamente y los que además reciben radioterapia, es necesario conocer las dosis usadas en radioterapia para el manejo de estos casos y los efectos observados en el tiempo a corto y a largo plazo, es necesario también identificar qué grupos de pacientes tienen mejor respuesta al tratamiento, para evaluar los factores que contribuyan a favor de este grupo, de esta manera rescatarlos para contribuir a la toma de decisiones en el manejo y tratamiento de las pacientes con gliomas de bajo grado y poder aplicar las terapéuticas adecuadas entorno a nuestra realidad ,con el fin de garantizar la calidad de vida de las pacientes y mejorar la sobrevida.

En el servicio de radioterapia del HERM no se tienen datos de la supervivencia en este tipo de tumores de SNC presentes en edad pediátrica, por tal motivo, se cree necesario realizar el presente estudio que contribuirá para la estadística y posteriores estudios relacionados con esta patología, ya que contribuirá con la toma de decisiones en el manejo y tratamiento de las pacientes con el objetivo de mejorar la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con gliomas de bajo grado.

1.4.1 Importancia

Es importante este trabajo, porque dará a conocer los resultados de la supervivencia en población infantil tratados por múltiples especialidades, como son los del servicio de neurocirugía pediátrica, servicio de oncología pediátrica y el servicio de radioterapia, del Hospital Rebagliati Martins, recolectando datos del 2004 hasta el 2014, de tal estudio obtendremos resultados que nos ayuden a mejorar el manejo del tratamiento del glioma de bajo grado infantil. De este estudio se beneficiarán tanto los pacientes que padecen de esta enfermedad así como también los servicios médicos de las diferentes especialidades del hospital Rebagliati Martins, ayudará al hospital para tener como datos el número de pacientes tratados y cómo fue su pronóstico a 10 años después de recibir el tratamiento quirúrgico y radioterapia con quimioterapia, de esta manera veremos las herramientas que debemos emplear para mejorar la el tratamiento y subir los niveles de supervivencia para estar en el estándar internacional de otros hospitales de referencia.

1.4.2 Viabilidad

Este estudio es factible: porque se cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios. Hay un clima propicio en el servicio de Radioterapia del Hospital Rebagliati Martins para la investigación.

El jefe del Departamento de Radioterapia del Hospital Rebagliati Martins tiene una actitud favorable hacia la investigación, por lo que debe contarse con la autorización de los permisos a solicitar. Además, el investigador tiene, accesibilidad a los estudios y a la historia clínica.

El investigador está motivado para publicar el artículo correspondiente en la revista “Horizonte Médico” de la FMH-USMP.

Para culminar, el presupuesto de la investigación será cubierto todos los recursos personales por el graduando.

1.5 limitación

La población de este estudio está limitado a las pacientes de edad 0 – 18 años con diagnóstico de Glioma de bajo Grado, que se trataron en el hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2004 al 2014.

Otra limitación son las historias clínicas que no registran datos de controles posteriores al tratamiento.

De la misma manera hay limitaciones bibliográficas locales, pues las investigaciones nacionales son escasas.

La muestra será representativa, se realizará a todas la población con diagnóstico de Gliomas de tipo bajo grado, diagnosticados con biopsia o anatomía patológica, y tratados quirúrgicamente, que recibieron tratamiento con radioterapia y quimioterapia realizado en el año 2004 al 2014.

Los resultados de la investigación no podrán generalizarse, porque la muestra será no probabilística.

Los resultados de la investigación serán para el servicio de Radioterapia y oncología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

En 2017, Jeffrey h. Wisoff desarrollo un ensayo prospectivo de historia natural de 2011 al 2016 produjo un subconjunto de pacientes con gliomas de bajo grado infantil, el tratamiento recibido fue cirugía primaria y observación posterior que incluyo como población de estudio de 726 pacientes inscritos, 518 fueron totalmente evaluables para el análisis la investigación determinó que los niños de 5 y 8 años las tasas de supervivencia global fueron del 97% a 60% y el trabajo concluyo que la resección tumoral total debe ser el objetivo cuando se puede lograr con una aceptable preservación de la funcional cerebral. La tasa de progresión varia después de la resección incompleta, destaca la necesidad de nuevos predictores de comportamiento tumoral.

En 2014, Sunil S. Raikar, MD, desarrollo un investigación de tipo revisión retrospectiva de un solo centro en un tiempo de 18 años que incluyo como población de estudio a 17 pacientes, de los cuales 8 (47%) tuvieron recidiva tumoral después de la radioterapia la investigación determinó que La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 5,4 años y la mediana de la edad de la radioterapia fue de 9,4 años....y el trabajo concluyo que el alcance de la cirugía inicial y la indicación de radioterapia no fueron significativas y que se necesita un estudio multicéntrico más grande para evaluar mejor la supervivencia libre de progresión en estos pacientes.

En 2015, Pollack IF, Claassen D, desarrollo un investigación de tipo revisión retrospectivo de casos de Gliomas de bajo grado en niños para determinar la respuesta del volumen del tumor a la radiación. Y diseño no experimental transversal que incluyo como población entre 2003 al 2013 a 80 pacientes de 17 años o menos, de los cuales 47 se sometieron a radioterapia (40 postoperatorios y siete en el tiempo de progresión del tumor, la investigación determinó que el tiempo medio de respuesta fue de 3,3 meses. Se observó una reducción del 25% o más en el volumen tumoral en ocho (42%) de los 19 pacientes. Se observó una reducción del 50% o superior en cinco (26%) de los pacientes. Una respuesta completa se demostró a los 7, 12 y 15 meses, y 5 años, respectivamente y el trabajo concluyo que Conclusiones: Sobre la base de este análisis por tomografía computarizada de la respuesta de los gliomas de bajo grado en niños tratados con radioterapia, los autores sugieren que estas lesiones responden a la radiación, como lo demuestra la reducción del tumor en imágenes seriales de tomografía. Las respuestas principales o completas ocurren ocasionalmente.

En 2012, Joann L. Ater, desarrollo un investigación de tipo Estudio aleatorizado de dos regímenes de quimioterapia para el tratamiento del glioma de bajo grado en niños menores de 10 años, que incluyo como población de estudio los niños sin tratamiento previo menores de 10 años con glioma de bajo grado progresivo o residual fueron elegibles. Los niños fueron asignados aleatoriamente para recibir carboplatino y vincristina (CV) o tioguanina, procarbazona, lomustina y vincristina (TPCV) la población fue 274 pacientes asignados al azar que cumplieron con los requisitos de elegibilidad, 137 recibieron CV y 137 recibieron TPCV; la investigación determinó que Las tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) y supervivencia general (SG) a 5 años para todos los pacientes elegibles fueron $45\% \pm 3.2\%$ y $86\% \pm 2.2\%$, respectivamente. Las

tasas de SSC a 5 años fueron $39\% \pm 4\%$ para CV y $52\% \pm 5\%$ para TPCV (prueba de rango logarítmico estratificado $P = .10$, análisis de modelo de curación $P = .007$). y el trabajo concluyo que La diferencia en la SSC entre los regímenes no alcanzó significación sobre la base de la prueba de rango logarítmico estratificado. La SSC a 5 años fue más alta para TPCV sobre la base del análisis del modelo de curación. Las diferencias en la toxicidad pueden influir en la elección del médico de los regímenes.

En 2012, Thomas E. Merchant, desarrollo un investigación de tipo prospectiva de los déficits cognitivos, endocrinos y auditivos que incluyo como población de estudio 78 pacientes pediátricos con glioma de bajo grado (edad media, 9.7 años, desviación estándar, ± 4.4 años) recibieron 54 Gy de dosis, con un margen de volumen objetivo clínico de 10 mm. Las localizaciones del tumor fueron diencéfalo ($n = 58$), hemisferio cerebral ($n = 3$) y cerebelo ($n = 17$) la investigación determinó que Los déficits se correlacionaron con factores clínicos y dosis de radiación dentro de volúmenes de tejido normales específicos. y el trabajo concluyo que Los efectos cognitivos de la TRC durante 5 años después del tratamiento de radioterapia se correlacionaron con la edad del paciente, el estado de la neurofibromatosis tipo 1, la ubicación y el volumen del tumor, el grado de resección y la dosis de radiación.

En 2011, Wisoff JH. desarrollo un investigación de tipo estudio prospectivo multiinstitucional, tratamiento integral para apcientes pediatricos con glioma de bajo grado (LGG), es decir, observación, cirugía, radioterapia adyuvante y quimioterapia para difier el inicio de la irradiación en niños pequeños y que incluyo como población de estudio a 1031 pacientes fueron prospectivamente reclutado en un brazo de observación ($n = 668$) y un brazo no quirúrgico

estratificando 12 meses de vincristine - carboplatin quimioterapia (n 5 216) y convencional radioterapia / braquiterapia (n 5 147) en una persona dependiente de la edad manera la investigación determinó que Después de una observación mediana de 9.3 años, la supervivencia general (SG) a 10 años fue de 0.94 y 10 el año de supervivencia sin eventos (EFS) fue de 0,47. Diez años sin progresión la supervivencia fue 0.62 después de la radioterapia y 0.44 después de la quimioterapia. Sesenta y uno de 216 quimioterapia los pacientes recibieron radioterapia 0.3 -8.7 años después del diagnóstico inicial y el trabajo concluyo que el seguimiento prolongado arrojó resultados comparables a series de una sola institución para los grupos de tratamiento. Tres cuartos de pacientes de quimioterapia sobrevivientes con recurrencia llevan el más alto riesgo de muerte y progresión después del diagnóstico o tratamiento.

En 2014, M.J. Pardal Souto desarrollo un investigación de tipo retrospectivo Y diseño no experimental descriptivo revisión de 10 año, que incluyo como población de estudio De los 111 pacientes 57 eran niños y 54 niñas. La edad media fue de 7,26 años (intervalo 2 meses-19 años) la investigación determinó que la sintomatología de debut más frecuentes fueron la cefalea (27%) y los vómitos (19%). Las ubicaciones de presentación más usual fueron los hemisferios cerebrales (38%), como segundo lugar en el tronco cerebral (27,4%) y del cerebelo (18,5%). Los estudios histológicos de 89 pacientes (80,18%), fueron astrocitoma pilocítico que fue el más frecuente. Fueron diagnosticados con biopsia 20 pacientes (22,5%), resección quirúrgica parcial en 38 pacientes (42,7%) y resección quirúrgica total en 31 pacientes (34,8%). El numero de pacientes que recibieron quimioterapia fue de 16 pacientes (14%) y radioterapia en 18 pacientes (16%). Como resultado se obtuvo la supervivencia global del 88,3%.y el trabajo concluyo que el tratamiento quirúrgico es el primer tratamiento

terapéutico en los gliomas de bajo grado infantil, y ante la recurrencia tumoral, resecciones subtotales o recidivas tumorales la opción mas ideal de tratamiento es la re intervención quirúrgica. La radioterapia debe indicarse únicamente para los tipos malignas.

en 2011, Gelabert-González; una investigación de tipo revisión de una serie de 20 pacientes. El promedio de edad media de la población estudiada fue de 26,4 años (rango 1 a 75 años) y el rango mujer/varón fue de 1.5:1. Solo en un paciente, los demás pacientes iniciaron con crisis epilépticas, con un tiempo de duración media antes del diagnóstico, fue de 7,4 años (rango 1 a 29). Del total diecisiete tumores se localizaron en el hemisferio temporal (9 derechos y 8 izquierdos). a 17 pacientes se le realizaron resección total del tumor y en 3 pacientes la resección tumoral fue subtotal. Del total 4 pacientes presentaron recidivas que se sometieron a intervención quirúrgica, con adyuvancia de radioterapia en uno de los casos. El tiempo promedio de observación fue de 8,5 años (rango 22 meses a 14 años), como resultado se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, fue del 85% y la supervivencia global del 95%. Podemos concluir diciendo que las crisis epilépticas, son los síntomas más frecuentes que pueden mejoran de forma mejorar después de la resección tumoral quirúrgica. El tratamiento quirúrgico es el tratamiento primario en este tipo de tumores, y posterior al tratamiento primario de resecciones subtotales o recidivas en casos de recidiva la opción es re intervención. La radioterapia debe reservarse únicamente para las formas más agresivas.

En el 2011, Klinik für Kinder und Jugendliche, desarrollo una investigación de tipo revisión de casos, en pacientes pediátricos con Tumores del sistema nervioso central en niños y adolescentes. Los enfoques de tratamiento

multimodal para niños con tumores del sistema nervioso central (SNC) han contribuido notablemente a una mejor supervivencia. Antes de 1970, la tasa de supervivencia entre los niños con meduloblastoma, el tumor maligno del SNC más común en los niños, era de alrededor del 20%. En la actualidad, en cambio, se puede lograr la curación en más del 75% de los niños con una constelación favorable de factores de riesgo como resultado de los ensayos clínicos que optimizan el tratamiento han mejorado la supervivencia de todos los tipos de tumores del SNC en niños y adolescentes. Las características biológicas de los tumores ahora sirven como la base para una estratificación mejorada para el tratamiento multimodal adaptado al riesgo. Se están desarrollando estrategias

En 2014. Eaton BR, Yock T, desarrollo una investigación de tipo retrospectivo en el uso de la terapia de protones en el tratamiento de tumores cerebrales pediátricos benignos o de bajo grado. La radioterapia (RT) juega un papel crítico en el control tumoral local de los tumores benignos y de bajo grado del sistema nervioso central en los niños, pero no está exenta de riesgo de secuelas relacionadas con el tratamiento a largo plazo. La terapia de protones (PRT) es una modalidad de RT avanzada con un patrón único de deposición de dosis que permite el tratamiento de un volumen objetivo con dosis de dispersión reducidas administradas a los tejidos normales en comparación con la RT fotónica convencional y se utiliza cada vez más en niños con la esperanza de mitigar efectos tardíos inducidos por la radiación.

En 2012, Joann L. Ater, realiza una investigación de tipo estudio aleatorizado de dos regímenes de quimioterapia para el tratamiento del glioma de bajo grado en niños pequeños: un informe del Grupo de Oncología Infantil población fue los niños sin tratamiento previo menores de 10 años con LGG progresivo o residual

fueron elegibles. Los niños fueron asignados aleatoriamente para recibir carboplatino y vincristina (CV) o tioguanina, procarbazona, lomustina y vincristina (TPCV). Los niños con neurofibromatosis se informan por separado. Los resultados de 274 pacientes asignados al azar que cumplieron con los requisitos de elegibilidad, 137 recibieron CV y 137 recibieron TPCV. Las tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) y supervivencia general (SG) a 5 años para todos los pacientes elegibles fueron $45\% \pm 3.2\%$ y $86\% \pm 2.2\%$, respectivamente. Las tasas de SSC a 5 años fueron $39\% \pm 4\%$ para CV y $52\% \pm 5\%$ para TPCV (prueba de rango logarítmico estratificado $P = .10$, análisis de modelo de curación $P = .007$). La conclusión del estudio fue la diferencia en la SSC entre los regímenes no alcanzó significación sobre la base de la prueba estratificada de log-rank. La SSC a 5 años fue más alta para TPCV sobre la base del análisis del modelo de curación. Las diferencias en la toxicidad pueden influir en la elección del médico de los regímenes.

2.2 Bases teóricas de la investigación

2.2.1 Bases clínicas del glioma de bajo grado en pacientes pediátricos.

Gliomas

Bajo este término se entiende a los tumores que se originan de la célula de la glía, que componen en gran parte tejido de la masa encefálica, como son, astrocitomas, oligodendrogliomas y gliomas mixtos. En conjunto representan el 35% de todos los tumores sólidos del cerebro en pacientes pediátricos. Se clasifican, al igual que en los adultos, en bajo grado (I-II) y alto grado (III-IV).

Astrocitoma de Bajo Grado (grados I y II de la oms)

Se les denomina astrocitomas benignos o de bajo grado (BGA) que comprenden un grupo heterogéneo de tumores con patrones de comportamiento que son bastante típicos según la ubicación y el tipo patológico. En general, en niños, siguen un curso clínico indolente con las tasas de supervivencia global a los 10 y 15 años llegan al 80% y al 100%.

Los BGA se pueden agrupar de acuerdo con su ubicación anatómica:

- Astrocitomas cerebelosos (15% a 20% de todos los tumores del SNC).
- Astrocitomas hemisféricos (10% a 15% de todos los tumores del SNC).
- Tumores supratentoriales de la línea media, incluido el cuerpo calloso, ventrículos laterales y terceros, e hipotálamo y tálamo (10% a 15% de todos los tumores del SNC).
- Tumores de la vía óptica (aproximadamente 5% de todos los tumores del SNC).
- BGA del tronco cerebral (los tumores del tallo cerebral representan entre 10% y 15% de todos los tumores del SNC; 20% a 30% de estos son BGA).
- BGAs de la médula espinal (los tumores de la médula espinal representan el 3% al 6% de todos los tumores del SNC; aproximadamente el 60% de estos son BGAs). Los astrocitomas pilocíticos son el tipo más común en el grupo de edad pediátrica, representando casi todas las BGA en ciertos sitios (por ejemplo, el cerebelo y la vía óptica anterior). Representan una proporción menor de BGA que surgen en las estructuras profundas de la línea media y en los hemisferios cerebrales. Macroscópicamente, los astrocitomas pilocíticos aparecen bien circunscritos y frecuentemente tienen un componente quístico asociado.

Los astrocitomas pilocíticos se caracterizan histológicamente por una patrones bifásica con una proporción variable de bipolar compactado células con fibras Rosenthal y multipolar de textura suelta células con microquistes y cuerpos granulares. Mitosis raras, ocasionales núcleos hipercromáticos, proliferación microvascular e incluso la infiltración de las meninges es compatible con un diagnóstico de astrocitoma pilocítico y no un signo de malignidad. Los astrocitomas difusos representan solo aproximadamente el 10% al 15% de todas las AGL en niños, pero por una proporción relativamente más alta de los que se ven en bebés y adolescentes. Lo más intrínseco tumores pontinos y una gran proporción de astrocitomas que surgen en los hemisferios cerebrales son astrocitomas difusos. Difuso astrocitomas crecen por infiltración en lugar de destrucción de estructuras anatómicas y generalmente no están bien circunscritas. Microscópicamente, se componen de bien diferenciados

Astroцитos neoplásicos fibrilares o gemistocíticos sobre un fondo de matriz tumoral poco estructurada, a menudo microquística. La celularidad aumenta moderadamente. La presencia de nuclear atipia es un criterio de diagnóstico, pero actividad mitótica, necrosis, y la proliferación microvascular está ausente. El crecimiento fracción determinada por los índices de etiquetado Ki-67 y MIB-1 usualmente es bajo grado. Los astrocitomas difusos pueden ser malignos progresión, aunque esto no es común en la edad pediátrica grupo con la notable excepción de los tumores que surgen en el puente de Varolio. Los pacientes con LGA típicamente presentan una larga historia de síntomas inespecíficos y no localizados Síntomas y signos de presión intracraneal elevada se puede ver en pacientes con tumores de la línea media y cerebelosa. Pacientes con fosa posterior.

Características anatómicas

Los astrocitomas infantiles se pueden ubicar en cualquier lugar del sistema nervioso central, como en hemisferios del encéfalo, nervios ópticos, medula espinal.

Características clínicas

Los síntomas dependen de los siguientes aspectos:

- Ubicación en el SNC.
- Tamaño del tumor.
- Tasa de crecimiento tumoral.
- Edad cronológica y de desarrollo del niño.

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de los astrocitomas, se basan en estudio por imágenes como es la resonancia magnética (IRM) del cerebral y de la columna vertebral. La resonancia magnética de la columna vertebral se realiza al comienzo con la finalidad de evaluar la extensión de la enfermedad y excluir las metástasis del eje encefalomedular para el manejo adecuado.

Otros tipos de exámenes como la tomografía computarizada y las tomografías con emisión de positrones no se suelen emplear para definir las características de presuntos gliomas. La punción lumbar tampoco es común para examinar el líquido cefalorraquídeo en busca de células tumorales circulantes.

Alteraciones genómicas

Gliomas de grado bajo

Dentro de la información genética se demostró que la activación de BRAF y de la vía ERK/MAPK son precursores frecuentes en el inicio de los casos de astrocitoma pilocítico.

El BRAF están presentes en los astrocitoma pilocítico con mayor frecuencia, tienen una binación génica *BRAF-KIAA1549*, como resultado producen una proteína BRAF. Esta fusión está presente en los astrocitomas pilocíticos infratentoriales como también de la línea media, pero se observó que es menos común para los tumores que se ubican a nivel supratentoriales.

Los tumores llamados astrocitomas que son el 70% de los gliomas. Como son el astrocitoma pilocítico juvenil (grado I), que frecuentemente se pueden ubicar a nivel de las vías ópticas, los astrocitoma difuso (grado II), de dos tipos, protoplásmico y gemistocítico. Aun no se conoce su etiología, se descubrieron factores de riesgo, como la predisposición familiar, la exposición a radiaciones ionizantes y síndromes NF-1 o el síndrome de Li-Fraumeni.

Factores pronóstico

Los cursos naturales de la enfermedad tienen caminos diferentes, aunque generalmente al inicio son asintomáticos. Los factores que tienen relacionados a ser más desfavorable en su evolución son: en los menores de 5 años, la ubicación en las vías ópticas o profunda en el cerebro, que sea una histología no pilocítico, que no tenga la presencia del NF-1 y resección quirúrgica tumoral sea incompleta, este última es el factor de mayor pronóstico en relación a la supervivencia global.

Tratamiento

El tratamiento primario de elección es resección quirúrgica del tumor. Cuando la resección es en su totalidad, sin dejar restos en el lecho quirúrgico, la supervivencia es mayor del 90% y no es necesario otro tratamiento adyuvante a la cirugía. A comparación de las resecciones incompletas o subtotaes; en la resección completa solo queda la observación en el tiempo con controles de exámenes de imágenes, salvo que se presente sintomatología o recurrencia, con progresión de la enfermedad. En los casos que presenten síntomas y por imágenes la progresión de la enfermedad, la otra opción, es el tratamiento con quimioterapia, sobre todo en pacientes pediátricos menores de 8 años con el fin de retrasar o no someter a radiación el sistema nervioso central (el protocolo actual SIOP LGG-2004). Un estudio, en fase III del *Children's Oncology Group* (COG) A9952, que compara entre CBDCA + VCR y 6-tioguanina + procarbicina + lomustina + VCR, mostraron buenos resultados en la eficacia, con leves beneficios en pacientes con NF-1 y el la terapia también con lomustina. El estudio ADVL0515, mostro la actividad independiente de la vinblastina (VLB), y el ACNS-0223 y también se evaluó la actividad del tratamiento con temozolomida junto a CBCDA + VCR. Muchos estudios actualmente en fase I y II ensayan nuevos fármacos biológicos como el bevacizumab, la lenalidomida o el everolimús (inhibidor mThor).

El tratamiento adyuvante con radioterapia se indica únicamente en pacientes menores de 8 años que se demuestren enfermedad progresiva y/o sintomatología, o en aquellos en los que la quimioterapia no obtuvo buenos resultados.

Técnica de irradiación

La tomografía de simulación debe incluir todo el cráneo, con cortes de 1-3 mm. Se deben emplear las técnicas de inmovilización de acuerdo con las prácticas habituales de los Servicios (máscara termoestable convencional o reposicionable estereotáxica).

Volumen

El tumor como GTV comprende el tumor sólido o quístico visible/lecho quirúrgico en la tomografía o la RM (T2 o FLAIR). Es aconsejable realizar la fusión de imagen tomografía RM para su delineación. Para el CTV se añade un margen de 0,5-1 cm al GTV y de 2-3 mm para el PTV (máscara termoplástica). En la radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF) el margen es menor: GTV = CTV y se añaden 2-3 mm para el PTV.

Técnicas

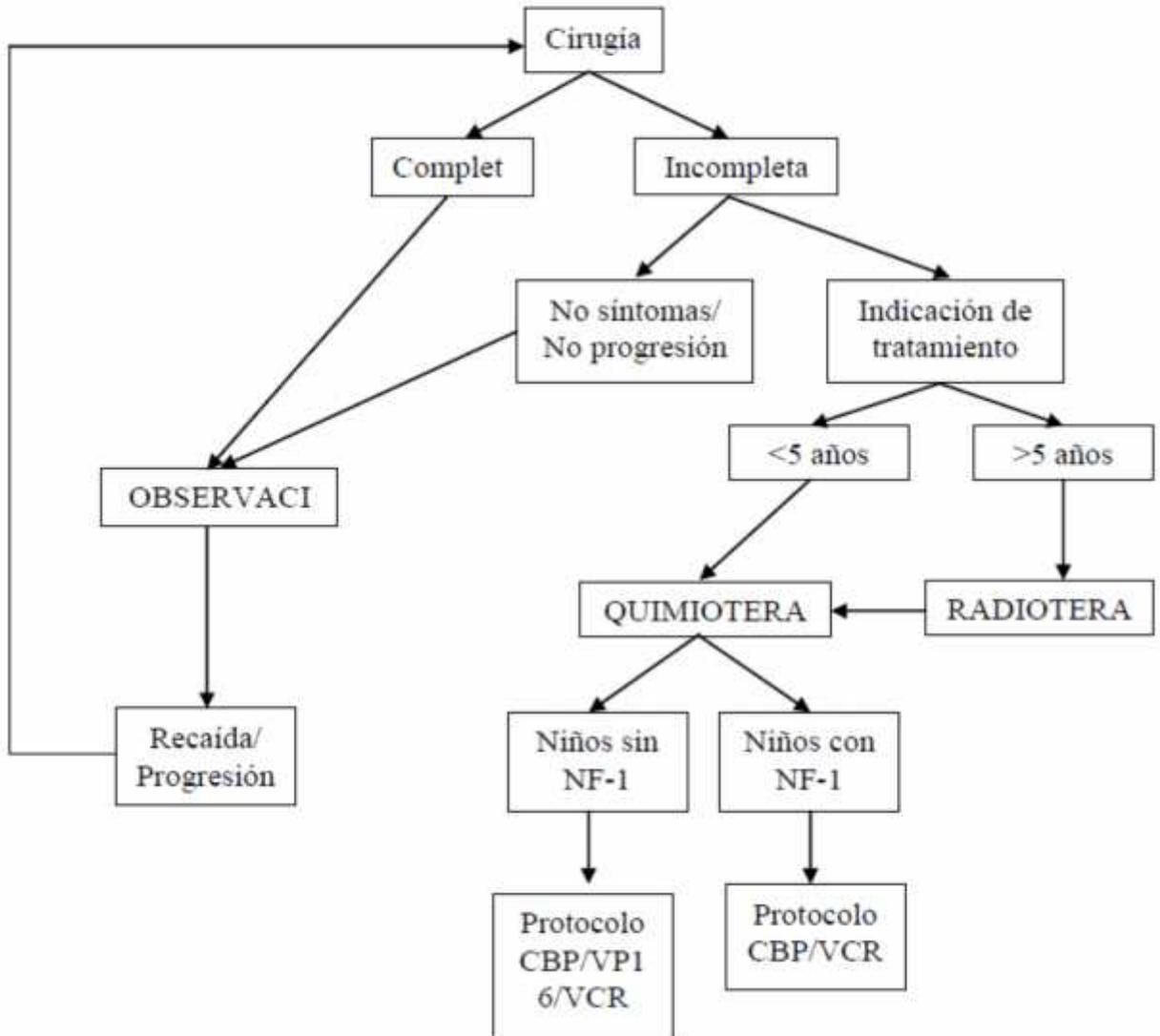
Las técnicas ideales buscan proteger al máximo tejido nervioso sano, como tenemos la técnica tridimensional conformada usualmente se indica sobre todo la radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF), la IMRT y actualmente la técnica de protones. En tumores con estructura esférica, de bordes bien definidos, diámetro menor de 5 cm y no operable se ha utilizado la braquiterapia con semillas temporales de I125. Esta técnica constituye una alternativa de tratamiento o bien puede utilizarse en combinación con las otras terapias referidas (SIOP LGG-2004).

Dosis y ritmo

Dosis de 50-54 Gy (1,8 Gy/s, 5 veces /semana).

Tiempo de duración de la terapia es de 5 a 6 semanas, de lunes a viernes, sin recibir tratamiento los sábados ni domingos.

ALGORITMO MANEJO DE GLIOMAS DE BAJO GRADO - UOPA



PROTOCOLOS UOPA - ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ADOLESCENTES 2015

2.3 Definición se términos básicos

Gliomas de bajo grado (GBG)

Los GBG son un grupo heterogéneo de enfermedades. La resección quirúrgica completa puede ser curativa en un 65-80% casos. La indicación de tratamiento adyuvante se da en pacientes con déficit neurológico nuevo o progresivo y signos de progresión tumoral controles tomograficos o por resonancia magnética posterior.

El esquema de SIOP LGG 2004 se basa en 1) intensificación de esquema de Carboplatino/Vincristina con etopósido y 2) la prolongación del tratamiento estándar (a 17 meses vs 12 meses)

Las terapias antiangiogenlcas no están aceptadas aun; los cambios en la vía de señalización BRAF son una alternativa esperanzadora. La SLE y SG de los pacientes sometidos a resección completa es excelente (80-90%)¹⁴⁰

Astrocitoma Pilocítico Juvenil

Es el tumor cerebral más común. Usualmente bien circunscrito y de crecimiento lento. Localización usual: hemisferios cerebelares, via hipotálamo/óptica, tálamo/ganglios basales, hemisferios cerebrales y tronco. Asociado a NF-1 (frecuente localización en nervio óptico). Se asocia a anomalías cromosómicas como deleciones del cromosoma 5 y 7. Es más frecuente las anómalas cromosómicas en pacientes mayores de 15 años. En un 60% se halla una mutación de gen supresor HIPK2 (protein kinasa homeobox), mutación del oncogen BRAF; no se asocia a mutaciones e el gen de p53 o Rb. Se muestra altos niveles de expresión de TIMP1 y TIMP2, inhibidores de metaloproteinasas. Estas alteraciones genéticas apoyan el comportamiento de estos tumores como relativamente benignos y curables si hay una resección completa.

- Si la resección completa se da, no se requiere de terapia adyuvante.
- En tumores residuales o recurrentes se da quimioterapia (usualmente no curativa).

CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1. formulación de la hipótesis principal y derivadas.

Existe una relación de mayor supervivencia en la población infantil con glioma de bajo grado tratado con cirugía de resección total del tumor.

Existe una relación entre menor supervivencia de la población infantil con glioma de bajo grado tratado con radioterapia y quimioterapia adyuvante.

Existe una relación de la supervivencia de la población infantil con glioma de bajo grado que recibió radioterapia y quimioterapia de presentar secuelas neurocognitivas.

Existe una relación de la supervivencia de la población infantil con glioma de bajo grado que recibió cirugía radioterapia y quimioterapia adyuvante en niños mayores de 5 años.

Existe una relación de la supervivencia de la población infantil con glioma de bajo grado que recibió cirugía radioterapia y quimioterapia adyuvante en sexo masculino.

3.2 Variables

3.2.1 operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Supervivencia Enpacientes Con tratamiento quirugico	Número de pacientes con resección quirurgica	Cuantita_tivas	Numero de vivos al años, a 5 años y a 10 años	Razón	Resección tumoral total <hr/> Resección tumoral parcial	Resección del 100% <hr/> Resección Menos del 90%	Historia clínica
Supervivencia de pacientes con tratamiento adyuvante de RT/QT	Número de pacientes que recibieron RT/QT	Cuantita_tivas	Numero de vivos al año, a 5 años y 10 años.	Razón	Edad entre 0 a 17 años	Menores de 5 años <hr/> Mayores de 5 años	Historia clínica

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Se realizará un estudio de tipo cohorte retrospectiva, basada en registros hospitalarios en el Hospital Rebagliati durante enero 2004 a diciembre 2014. Se estudiaron factores clínicos (edad, sexo, tipo de resección quirúrgica, tiempo de inicio de radioterapia, dosis y campo de RT, tiempo de sobrevida libre de recurrencia, sobrevida global) y patológicos. Se analizaron los datos según log-rank test (univariado) y modelo proporcional de regresión de Cox (multivariado) para evaluar la SG y SLE a los 5 años.

4.2 Diseño muestral

La población está constituida por historial clínicas de pacientes con diagnóstico de gliomas de baja grado que fueron tratados en el HERM del 2004 al 2014.

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos de 0- 18 años.
2. Diagnostico histológico de glioma de bajo grado.
3. Pacientes tratados con cirugía, radioterapia ó quimioterapia.
4. Pacientes con historia clínica.

Criterios de exclusión

1. Pacientes adultos.
2. Cualquier con otra patología diferente a glioma de bajo grado.

3. Falta de historia clínica.
4. Pacientes con tratamiento y seguimiento fuera de la institución.

4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

El instrumento utilizado para la obtención de datos se usará una ficha clínica de opción múltiple, ya validada (Anexo 1).

La ficha clínica obtuvo la validación en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins por la Dra. Liliana Vásquez. Médico asistente del servicio de oncología pediátrica y Dr. Omar Rosales del servicio radioterapia respectivamente.

La información se sacará de las historias clínicas desde 2004 al 2018, con imágenes e informe de archivo y las fichas de tratamiento de radioterapia.

4.4 Procesamiento y análisis de la información

Se iniciará la búsqueda, obteniendo información de las historias clínicas, ficha clínica de las consultas de pacientes con el diagnóstico de Glioma de bajo grado. (Anexo 1).

La información obtenida se transcribirá y luego serán descargados a una hoja de cálculo de Numbers 2016 para Apple y macbook air, para usar y diseñar gráficos y tablas simples de doble entrada donde se mostrarán las distribuciones de frecuencia y distribución porcentual de todas las variables.

Se exportarán estos datos al programa estadístico SPSS 24.0, para lo cual se construirá la base respectiva de sustento para el cruce de variables, elaboración de tablas de frecuencia y de contingencia.

Se elaborará las conclusiones y recomendaciones de acuerdo a los resultados obtenidos.

4.5 Aspectos éticos

Por la Declaración de Helsinki II para el presente estudio de investigación, no se realizó ninguna experimentación en humanos, no se puso en riesgo la salud integral ni la vida de los pacientes, por lo que no se requirió “Consentimiento Informado”. Sin embargo por normas bioéticas, mientras no se revele la identidad de los pacientes y con fines académicos los datos se utilizaran con la venia de las autorizaciones respectivas del servicio de Radioterapia y oncología pediátrica. Además, el trabajo final aportará datos estadísticos que serán alcanzados en los mencionados Servicios en mención del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CRONOGRAMA

4.1 Recursos humanos

Médico: JOSUE LUIS INGA GUTIERREZ

Asesor principal: DR. GABRIEL NIEZEN MATOS

asesoría y estadística			500.00
Papeles			200.00
USB			100.00
Impresión nuevo			100.00
Movilidad y teléfono			300.00
Impresión nuevo			400.00
TOTAL			1500.00

4.2 Recursos materiales

Los recursos materiales: escritorio, ficha de recolección de datos y todo lo imprevisto se cubrirá con el peculio del investigador.

4.3 Recursos institucionales

Se cuenta con el apoyo de la jefatura del servicio de Radioterapia. Para la consulta bibliográfica se tiene acceso de la biblioteca del servicio, con este mismo fin, se usará internet. También se cuenta con el apoyo de archivo de historias clínicas del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

4.4 Cronograma de actividades para la tesis

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES								
	TIEMPO EN MESES							
	AGOS TO 2017	SETIE MBR E 2017	OCTU BRE 2017	DICIE MBR E 2017	ENER O 2018	JUNIO 2018	AGOSTO 2018	O C T U B R E 2 0 1 8
ACTIVIDADES PLANIFICACIÓN								
1- Revisión Bibliográfica	X	X	X	X	X	X		
2- Elaboración del proyecto		X						
3- Aprobación del proyecto			X					
4- Selección de pacientes				X				
5- Recolección de datos				X	X	X		
6-Procesamiento y Análisis							X	
7- Interpretación							X	
8- Elaboración de Informe final							X	X
9 -Comunicación y difusión								X

FUENTES DE INFORMACION

- .Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, . Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: A prospective multi-institutional study from the children's oncology group. *Neurosurgery*. 2011; 68: 1548-55.
- Pollack IF. Multidisciplinary management of childhood brain tumors: A review of outcomes, recent advances, and challenges. *J Neurosurg Pediatrics*. 2011; 8: 135-48.
- Ater J, Holmes E. Results of COG protocol A9952: a randomized phase III study of two chemotherapy regimens for incompletely resected low-grade glioma in young children. *Neuro Oncol*. 2008; 10: 451-2.
- Lafay-Cousin L, Tabori U, et al. Weekly vinblastine in pediatric low-grade glioma patients with carboplatin allergic reaction. *Cancer*. 2005; 103: 2636-42.
- Warren KE, Goldman S .Phase I trial of lenalidomide in pediatric patients with recurrent, refractory or progressive primary CNS tumors: Pediatric Brain Consortium study PBTC-018. *J Clin Oncol*. 2011; 29.
- Krueger DA. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *New Engl J Med*. 2010; 363: 1801-11.
- Korinthenberg R. Long-term results of brachytherapy with temporary iodine-125 seeds in children with low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79: 1131-8.

- Eaton BR, Yock T. The use of proton therapy in the treatment of benign or lowgrade pediatric brain tumors. *Cancer J.* 2014;20:403–408.
- Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:2641-2647
- Jones DT, Hutter B, Jäger N, et al. : Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 45:927-932, 2013
- Greenberger BA,. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric lowgrade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89:1060–1068.
- Eaton BR, Yock T. The use of proton therapy in the treatment of benign or lowgrade pediatric brain tumors. *Cancer J.* 2014;20:403–408.
- Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, et al. Primary neurosurgery for pediatric lowgrade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children’s Oncology Group. *Neurosurgery.* 2011;68:1548–1554; discussion 54–55.

ANEXO°1

Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivos de la investigación	Hipotesis	Tipo y diseño de Estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>SUPERVIVENCIA A GLIOMAS DE BAJO GRADO EN POBLACIÓN INFANTIL TRATADA CON QUIMIO-RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y CIRUGÍA</p> <p>HOSPITAL REBAGLIATI MARTINS 2004 -2014</p>	<p>¿Cuál fue la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con cirugía radioterapia y quimioterapia adyuvante en el Hospital Rebagliati Martins del 2004 al 2014 ?</p>	<p>Objetivo general: Estudiar la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con cirugía radioterapia y quimioterapia adyuvante en el Hospital Rebagliati Martins del año 2004 al 2014.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <p>1.Determinar la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con cirugía en el Hospital Rebagliati Martins del año 2004 al 2014.</p> <p>2.Establecer la supervivencia de la población infantil con gliomas de bajo grado tratados con radioterapia y quimioterapia en el Hospital Rebagliati Martins del año 2004 al 2014.</p>	<p>existe una relación de mayor supervivencia en la población infantil con glioma de bajo grado tratado con cirugía de resección total del tumor.</p>	<p>Se realizará un estudio de tipo cohorte retrospectiva, basada en registros hospitalarios en el Hospital Rebagliati durante enero 2004 a diciembre 2014. Se estudiaron factores clínicos (edad, sexo, tipo de resección, tiempo de inicio de radioterapia, dosis y campo de RT, tipo quimioterapia) y patológicos.</p>	<p>población seleccionada para nuestro estudio está compuesta por todos los pacientes pediátricos tratados con glioma de bajo grados en el HERM desde 2004 hasta 2014.</p> <p>Se analizaron los datos según log-rank test (univariado) y modelo proporcional de regresión de Cox (multivariado) para evaluar la SG y SLE a los 5 años.</p>	<p>Ficha de recolección de datos.</p>

Anexo N°2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS Y GUÍA DE ENTREVISTA

Nombre:

edad:

N° de HCL:

sexo: m() f()

Diagnostico:

Hitologia:

Comorbilidad:

1.....

2.....

Antecedentes quirúrgicos:

1.....

2.....

Tiempo De Enfermedad:

1. Fecha del diagnóstico:

2. Fecha de la cirugía:

3. Tiempo transcurrido entre la cirugía y la radioterapia: en semanas.

En semana 2° (), 3° (), 4° (), 5° (), 6 (), 7 (), 8 ().

Otros:.....

Tipo De Cirugía: resección total (). Resección parcial ().

Localización: Frontal (), Parietal (), fosa posterior ().

Otros:

RADIOTERAPIA: si () no().

Dosis/ fracciones:

Localización:

Otros:.....

QUIMIOTERAPIA: si() no().

Tipo de quimioterapia:

Tiempo en meses sin recurrencias local o distal:

Tiempo de vida después del tratamiento quirúrgico:.....

Tiempo de vida después del tratamiento quirúrgico más radioterapia:.....

Efectos secundarios tempranos:

1.....

2.....

3.....

Efectos secundarios tardíos:

1.....

2.....

3.....