



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Sarcomas Primarios de Sistema Nervioso Central en Pacientes Pediátricos: Características Radiológicas y Patológicas

Juan Sebastián Alonso Ojeda Gómez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas
Bogotá, Colombia
2021

Sarcomas Primarios de Sistema Nervioso Central en Pacientes Pediátricos: Características Radiológicas y Patológicas

Juan Sebastián Alonso Ojeda Gómez

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Radiólogo

Director (a):

Dra. Luz Ángela Moreno Gómez

Profesora titular, Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnóstica

Bogotá, Colombia

2021

Varios fueron los momentos difíciles, pero recordé que tengo un hogar al cual regresar, una familia que querer y muchas cosas por alcanzar.

Una profunda gratitud es lo que me nace expresar a mi familia, amigos y maestros.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Nombre: Juan Sebastián Alonso Ojeda Gómez

Fecha 09/12/2021

Agradecimientos

- Luz Ángela Moreno Gómez; Radióloga pediatra de la Fundación HOMI: tutora, recolección de pacientes, revisión de imágenes y correcciones de textos.
- Lina Eugenia Jaramillo Barberi; Patóloga pediatra de la Fundación HOMI: recolección de pacientes, revisión de muestras histopatológicas y redacción de texto.
- Edgar Vladimir Cabrera Bernal; Oncohematólogo pediatra de la Fundación HOMI: recolección de pacientes, seguimiento de pacientes y asesoramiento.
- Diego Alejandro Aragón Rubio; Interno de Medicina UNAL: recolección de datos, redacción de texto y producción de artículos.
- Juan David Muñoz Loaiza; Estudiante de Medicina UNAL: recolección de datos, redacción de texto y producción de artículos.
- Julio Cesar Sánchez Arévalo; Epidemiólogo UNAL: análisis de datos.

Resumen

Sarcomas Primarios de Sistema Nervioso Central en Pacientes Pediátricos: Características Radiológicas y Patológicas

Los sarcomas primarios de SNC son una patología rara y existe poca literatura que aborde en detalle sus características imagenológicas. El presente es un estudio retrospectivo descriptivo que pretende realizar una caracterización clínica, imagenológica y patológica de estas neoplasias. Se recolectaron 31 pacientes entre el 2008 y 2021 atendidos en Fundación HOMI. Se revisaron las historias clínicas, y se analizaron muestras de patología y las imágenes diagnósticas (TC, RM). Hubo 19 niños y 12 niñas, entre 1-17 años (promedio 9 años). La gran mayoría presentó cefalea y vómito como primera manifestación clínica. Los tumores fueron predominantemente supratentoriales (96%) y de localización frontal (62%) y parietal (21%). En el 33% de los casos el tumor cruzó la línea media. La mayor proporción de las masas fueron unifocales, con bordes bien definidos y de gran tamaño (4.2-7.7 cm). El índice de actividad se midió con KI67, evidenciando una proliferación elevada (>30%) en el 86% de los casos y zonas de marcado pleomorfismo. En la RM las neoplasias fueron hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, presentaron realce con la administración de medio de contraste y restricción a la difusión. Además, se identificaron con frecuencia áreas de hemorragia y necrosis; y en menor medida, quistes y calcificaciones.

Tras el seguimiento se observó una mortalidad del 58%, la mayor parte en pacientes que tuvieron recaídas. Se requiere de estudios multicéntricos para establecer resultados estadísticamente significativos con respecto a sobrevida y otros desenlaces.

Palabras clave: Sistema Nervioso Central, Sarcoma, Tumor Cerebral, Imágenes Diagnósticas

Abstract

Primary Central Nervous System Sarcomas in Pediatric Patients: Radiologic and Pathologic Features

Primary CNS sarcomas are extremely rare, yet very aggressive tumors that are associated with high morbimortality rates. There is scarce literature about their radiologic features. The aim of this retrospective study is to describe the clinical, pathological and imaging features of these neoplasms. For this purpose, 31 patients treated in Fundación HOMI were collected between 2008 and 2021. Their medical records were reviewed, and the pathology samples and images (CT, MRI) were analyzed. There were 19 boys and 12 girls, between 1-17 years (mean age 9 years). The vast majority presented with headaches and vomiting as the first clinical manifestation. The tumors were predominantly supratentorial (96%) and were located in frontal (62%) and parietal (21%) lobes. In 33% of the patients the tumor located crossing the midline. The highest proportion of the masses were unifocal, had well defined borders and large size (4.2-7.7 cm). The proliferation index was measured with KI67, showing a high proliferation rate (KI57>30%) in 86% of the cases. In the MRI, the neoplasms showed T1 hypointensity, T2 hiperintensity, heterogeneous post-contrast enhancement and diffusion restriction. Furthermore, areas of hemorrhage (96%), necrosis (79%) and calcifications (21%) were identified. A global mortality of 58% was observed. Most of the deaths presented in children who had relapses. Multicenter studies are required to establish statistically significant results regarding survival and other outcomes.

Keywords: Central Nervous System, Sarcoma, Brain Tumor, Diagnostic Imaging

Contenido

	Pág.
Resumen	VI
Lista de figuras	X
Lista de tablas	XII
Lista abreviaturas	XV
Introducción	1
1. Justificación	2
2. Objetivos	3
2.1. Objetivo general	3
2.2. Objetivos específicos	3
3. Marco conceptual	4
3.1. Generalidades de los tumores del sistema nervioso central	4
3.2. Sarcomas del sistema nervioso central	4
3.3. Etiología	5
3.4. Imágenes	6
3.5. Pronóstico	6
4. Metodología	7
4.1. Tipo de estudio	7
4.2. Diseño	7
4.3. Población a estudio	7
4.4. Criterios de inclusión	7

4.5.	Criterios de exclusión	7
4.6.	Variables clínicas	8
4.7.	Variables radiológicas	8
4.8.	Variables patológicas	8
4.9.	Variables pronósticas	8
4.10.	Materiales y métodos	9
4.10.1.	Imágenes	10
4.10.2.	Difusión	11
4.10.3.	Histopatología	11
5.	Resultados	12
5.1.	Características clínicas	13
5.2.	Imágenes diagnósticas	16
5.3.	Características histopatológicas	26
5.4.	Variables pronósticas	28
6.	Discusión	32
7.	Conclusiones y recomendaciones	36
7.1.	Conclusiones	36
7.2.	Financiación	36
7.3.	Limitaciones	37
7.4.	Recomendaciones	37
A.	Anexo: Definiciones operacionales	38
B.	Anexo: Inmunohistoquímica	42
C.	Anexo: Carta de aprobación del comité de ética HOMI	43
	Bibliografía	44

Lista de figuras

Figura 5-1: Distribución de los pacientes por grupo etario.	12
Figura 5-2: Frecuencia de las manifestaciones clínicas.	13
Figura 5-3: Femenina de 10 años con sarcoma no especificado asociado a MAV.	14
Figura 5-4: Masculino de 6 años con sarcoma pleomorfo indiferenciado asociado a ADV. 15	
Figura 5-5: Antecedentes patológicos.	16
Figura 5-6: Localización tumoral y compromiso de estructuras del SNC.	17
Figura 5-6: (Continuación) Localización tumoral y compromiso de estructuras del SNC.	18
Figura 5-7: Localización tumoral y compromiso de estructuras del SNC.	18
Figura 5-8: Masculino de 9 años con sarcoma no especificado multifocal y con metástasis leptomeningeas en canal espinal.	19
Figura 5-9: Distribución según tamaño tumoral.	20
Figura 5-10: Características de la densidad en TC e intensidad de señal en RM.	21
Figura 5-11: Características del realce poscontraste.	22
Figura 5-12: Otras características radiológicas del tumor.	23
Figura 5-13: Frecuencia y tipos de herniación.	23
Figura 5-14: Femenina de 10 años con sarcoma pleomorfo indiferenciado.	25

Figura 5-15: Sarcoma pleomorfo indiferenciado de alto grado.	28
Figura 5-16: Tipos de resecciones.	29
Figura 5-17: Frecuencia de tratamientos coadyuvantes.	30
Figura 5-18: Mortalidad global y distribución por grupos de edad.....	30
Figura 5-19: Gráfico de sobrevida según el tipo de resección durante el seguimiento... 31	
Figura 5-20: Gráfico de sobrevida según el tipo de resección posterior a la recaída.	31

Lista de tablas

Tabla 5-1: Valores de medición de DWI B1000 y ADC. 26

Lista abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>ADC</i>	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
<i>AME</i>	Actina Muscular Específica
<i>BX</i>	Biopsia
<i>DWI</i>	<i>Diffusion-Weighted Imaging</i>
<i>EMA</i>	Antígeno Epitelial de Membrana
<i>ENV</i>	Enfermedad No Visible
<i>FLAIR</i>	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
<i>NF1</i>	<i>Neurofibromatosis tipo 1</i>
<i>PAFG</i>	Proteína Ácida Fibrilar Glial
<i>RM</i>	Resonancia Magnética
<i>RCT</i>	Resección Casi Total
<i>RGT</i>	Resección Gruesa Total
<i>RMS</i>	Rabdomiosarcoma
<i>RMSE</i>	Rabdomiosarcoma embrionario
<i>ROI</i>	<i>Region Of Interest</i>
<i>RST</i>	Resección Subtotal
<i>RP</i>	Receptores de Progesterona
<i>SNC</i>	Sistema Nervioso Central

Sarcomas Primarios de Sistema Nervioso Central en Pacientes Pediátricos:
Características Radiológicas y Patológicas

X
VI

<i>SNE</i>	Sarcoma No Especificado
<i>SPI</i>	Sarcoma Pleomorfo Indiferenciado
<i>TC</i>	Tomografía Computarizada
<i>TMVNP</i>	Tumores malignos de vaina nerviosa periférica

Introducción

Los tumores de sistema nervioso central (SNC) tienen una alta prevalencia en la población pediátrica ocupan el segundo lugar en frecuencia, después de las neoplasias hematolinfoides. La gran mayoría son de origen neuroepitelial, y solo un pequeño porcentaje corresponden a sarcomas primarios (1,2) La localización más frecuente de los sarcomas son los tejidos blandos, correspondiendo a más de la mitad de todas las localizaciones, seguido de piel y órganos sólidos (3). Los sarcomas primarios de SNC son extremadamente raros con una incidencia aproximada del 0.1 al 4.3%, dentro de estos predominan los subtipos indiferenciados y el rhabdomioma (2–6), pero también se han descrito fibrosarcomas, liposarcomas, condrosarcomas entre otros (7,8)

La etiología de estos tumores es poco conocida, se cree que el tumor se origina de células pluripotenciales mesenquimales primitivas. Las cuales pueden estar presentes en el parénquima, las meninges y el cordón espinal. Un factor de riesgo descrito es la radioterapia con un aumento en el desarrollo de sarcomas radioinducidos entre los 2 y 10 años posterior a la exposición. (1)

Los sarcomas primarios de SNC a pesar de ser neoplasias extremadamente raras son tumores agresivos, en su mayoría con perfil inmunohistoquímico inespecífico que, a pesar de los tratamientos establecidos, tienen mal pronóstico.

Actualmente en Colombia no se cuenta con estudios de prevalencia o incidencia de este tipo de tumores tanto en población adulta como pediátrica y en la literatura no se encuentra información respecto a las características en imágenes diagnósticas de estos sarcomas.

1. Justificación

Los sarcomas primarios de SNC son neoplasias raras, pero con una alta morbimortalidad a pesar del manejo quirúrgico y el uso adyuvante de quimioterapia y radioterapia. En la literatura actual se cuenta con escasa información sobre las características de este tipo de neoplasias: lo publicado es generalmente reportes y series de casos. Debido a su infrecuencia no hay abundante descripción de las imágenes de este tipo de tumores, especialmente en población pediátrica.

Existen, además, ciertas inconsistencias en la definición de los sarcomas primarios de SNC, puesto que se le ha atribuido diferentes nombres y filiaciones histopatológicas (sarcoma de células gigantes, sarcoma de células reticulares, sarcoma del cerebelo, hemangiopericitoma, entre otros). Adicionalmente, en muchos de estos artículos no discriminan los sarcomas primarios del compromiso secundario de sarcomas como los sarcomas parameningeos; ni tampoco de aquellos tumores que sufren una degeneración sarcomatosa como lo son los meningosarcomas o gliosarcomas (1,3).

La escasez de información junto con la heterogeneidad de esta dificulta en gran medida el estudio de estos tumores. De ahí la importancia de contar con estudios que tengan como objetivo describir las características radiológicas de los sarcomas primarios del sistema nervioso central en la población pediátrica.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Describir las características radiológicas e histopatológicas de los sarcomas primarios del sistema nervioso central en la población pediátrica.

2.2. Objetivos específicos

- Realizar una descripción detallada de las características en tomografía computarizada y resonancia magnética cerebral de los sarcomas primarios del sistema nervioso central en niños.
- Determinar las características histopatológicas de los sarcomas cerebrales.
- Reconocer las posibles asociaciones entre las variables clínicas, radiológicas e histopatológicas de los sarcomas primarios.
- Estimar la frecuencia de ocurrencia de estas neoplasias en la población pediátrica.
- Documentar el abordaje terapéutico de este tipo de tumores en la Fundación HOMI y evaluar la frecuencia de muerte y supervivencia durante el seguimiento de estos pacientes.

3.Marco conceptual

3.1. Generalidades de los tumores del sistema nervioso central

En los niños y adolescentes los tumores del sistema nervioso central (SNC) son el tipo más común de cáncer con una tasa de incidencia anual ajustada a la edad de 6 por 100.000 en la población. Los tumores malignos son más comunes que los benignos (60% vs 40%) (9).

Las neoplasias supratentoriales e infratentoriales son igual de frecuentes en niños, sin embargo, los tumores supratentoriales son más frecuentes en los primeros 2 - 3 años de la vida mientras que los tumores infratentoriales predominan entre los 4 y 10 años. Ambas localizaciones son igual de frecuentes en niños mayores de 10 años.

El astrocitoma pilocítico y los tumores embrionarios son los más frecuentes en menores de 9 años y los gliomas grado II y III son más comunes en mayores de 9 años (9).

Los tipos de tumores también varían de acuerdo a su localización. En niños, los tumores más frecuentes en fosa posterior son el meduloblastoma (MB), el tumor rabdoide/teratoide atípico (TRTA), el astrocitoma pilocítico cerebeloso, el ependimoma y el glioma de tallo cerebral (8).

3.2. Sarcomas del sistema nervioso central

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de neoplasias con un amplio grado de diferenciación y cuyas localizaciones más frecuentes son los tejidos blandos,

correspondiendo a más de la mitad de todas las localizaciones, seguido de piel y órganos (3). Los sarcomas en SNC son extremadamente raros, tanto que se debe descartar metástasis o extensión directa de un sarcoma extracraneal (11).

Los sarcomas primarios del SNC se pueden presentar a cualquier edad, sin embargo, son más frecuentes en la edad pediátrica. Generalmente, son lesiones agresivas que a pesar del tratamiento quirúrgico y adyuvancia con quimioterapia y radioterapia, tienen mal pronóstico (12). Los casos congénitos son raros, pero se han descrito (13,14).

La primera descripción de un sarcoma primario del SNC la realizó Bailey en 1929 (15), desde entonces estos tumores han recibido múltiples nombres (sarcoma de células gigantes, sarcoma de células reticulares, sarcoma del cerebelo y hemangiopericitoma, entre otros), lo que ha generado una inconsistencia en la definición de la enfermedad. Además, debido a su baja frecuencia, existe poca literatura que detalle sus características radiológicas. Es por esto que este estudio tiene como objetivo describir las características radiológicas de los sarcomas primarios del SNC en la población pediátrica e identificar los subtipos histopatológicos de los sarcomas.

3.3. Etiología

La etiología de la enfermedad es controversial, pero se cree que el tumor se origina de células pluripotenciales mesenquimales primitivas (16), que pueden encontrarse en cualquier estructura anatómica del SNC, incluida el parénquima, las meninges e incluso el cordón espinal (17).

Entre los factores asociados a la etiología la radioterapia es el más implicado, con una aparición del tumor hasta 10 años después de la exposición; encontrando una relación directa con la dosis empleada y el tiempo de exposición al tratamiento (1).

3.4. Imágenes

Las características por imagen de los sarcomas primarios del SNC no son específicas, pero usualmente se presentan como masas grandes al momento del diagnóstico, con edema vasogénico adyacente (17–19). Se localizan cerca de la superficie cortical o meninges y la mayoría de los tumores son supratentoriales, localizados en el lóbulo temporal y parietal (1,4). Usualmente, por su tamaño, son masas de densidad e intensidad de señal heterogénea, que presentan un componente sólido dominante, pero pueden tener porciones quísticas (1,19). La hemorragia intratumoral es un hallazgo frecuente y el realce suele ser heterogéneo en la porción sólida (19-21). Entre los diagnósticos diferenciales están: el glioma de alto grado, meningioma, meduloblastoma, ependimoma, tumor neuroectodérmico primitivo y el glioblastoma (3,21).

3.5. Pronóstico

Son tumores con un comportamiento altamente agresivo y tienen un mal pronóstico a largo plazo por su alta tasa de recurrencia. Se ha reportado una supervivencia del 50% después del año de la resección y del 28% al 47%(4,5) en el seguimiento a 5 años (22-24). La recurrencia o progresión ocurre de manera frecuente con tasas que superan la mitad de los pacientes en los estudios reportados (3,19). El tumor puede presentar diseminación por el neuroeje en el 40% de los casos y compromiso dural en el 60%. Además, pueden presentar diseminación metastásica, que está asociada a un peor pronóstico. Los sitios más frecuentes de metástasis fuera del SNC son pulmón, hueso e hígado (1)

Adicionalmente, se han descrito algunas secuelas en los sobrevivientes, asociadas principalmente al manejo quirúrgico y la radioterapia. Estas manifestaciones pueden ser diversas y abarcan desde aparición de otras neoplasias (glioblastoma multiforme), migraña, hipoacusia ipsilateral (a la lesión) y problemas de aprendizaje(1,19) .

4. Metodología

4.1. Tipo de estudio

En concordancia con el objetivo, se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo.

4.2. Diseño

Serie de casos retrospectiva.

4.3. Población a estudio

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de sarcomas primarios del SNC, diagnosticados en la Fundación HOMI entre los años 2008 y 2021.

4.4. Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- La localización de los tumores debe ser intra-axial (cerebro, cerebelo, tallo cerebral o cordón medular).
- Confirmación histopatológica de sarcoma.

4.5. Criterios de exclusión

- Pacientes con sarcomas extra-SNC donde no se puede descartar compromiso secundario en SNC.
- Sarcomas extraparenquimatosos (ej. meningosarcomas).
- Degeneración sarcomatosa de otros tumores primarios (ej. gliosarcoma).
- Neoplasias anteriormente clasificadas como sarcomas correspondientes a otro tipo de estatus tumoral (ej. hemangiopericitoma).

- Exposición a radiación en un periodo menor a 10 años.

4.6. Variables clínicas

- Edad.
- Sexo.
- Antecedentes.
- Manifestaciones clínicas iniciales.

4.7. Variables radiológicas

- Localización.
- Tamaño.
- Invasión de cuerpo calloso, núcleos de la base y tálamo.
- Aspecto y márgenes.
- Densidad en tomografía.
- Intensidad de señal en resonancia (T1, T2, FLAIR, difusión).
- Realce con el medio de contraste.
- Presencia o ausencia de hemorragia, calcificaciones, quistes y/o necrosis
- Caracterización del edema peritumoral.
- Síndromes herniarios.

4.8. Variables patológicas

- Morfología (tinciones básicas).
- Inmunohistoquímica.

4.9. Variables pronósticas

- Tipo de resección.
- Recaída.
- Tratamiento adyuvante.

Metodología

- Muerte durante el seguimiento.

4.10. Materiales y métodos

El estudio fue conducido por el Grupo de Sarcomas Cerebrales compuesto por el departamento de radiología e imágenes diagnósticas, el departamento de patología y oncología de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI) en Bogotá, Colombia. Siendo un centro de referencia para toda Colombia, especializado en el manejo oncológico en pediatría.

Se revisó la base del grupo de trabajo desde el año 2008 al 2021, identificando los pacientes menores de 18 años con diagnóstico histopatológico de sarcoma, tumor pleomorfo y/o indiferenciado de patrón sarcomatoso primario del SNC. Se excluyeron pacientes con sarcomas de origen extra-axial (ej. sarcomas meníngeos), tumores de origen glial o neural y transformación sarcomatosa de una neoplasia (ej: gliosarcoma), excluyendo también los sarcomas radioinducidos.

Posteriormente se hizo la revisión de las historias clínicas electrónicas de los pacientes que cumplieron la definición de sarcoma primario de SNC y se identificaron sus características clínicas, patológicas y radiológicas. Adicionalmente, se llevó a cabo por los equipos de oncología y neurocirugía pediátrica un seguimiento clínico desde el diagnóstico, documentando recaídas, procedimientos quirúrgicos, tratamiento coadyuvante, y estimando la frecuencia de muerte durante el seguimiento.

El porcentaje de resección se clasificó en cuatro grupos de la siguiente manera: enfermedad residual no visible o resección gruesa total (RGT), resección casi total (RCT) cuando la resección fue mayor al 90% y resección subtotal (RST) cuando la resección fue entre el 50 al 90%. Las resecciones menores al 10% fueron consideradas biopsias (BX). El tiempo de recaída se calculó desde la fecha de la resección quirúrgica hasta el diagnóstico de recaída realizado por el grupo multidisciplinario tratante. Por otra parte, la supervivencia se calculó desde el día de la resección hasta el fallecimiento o hasta la fecha del último contacto con el paciente.

Concomitantemente con la recolección de los datos se realizó una búsqueda en MEDLINE a través de Pubmed con la fórmula (((("Sarcom*"[Mesh]) AND "Central Nervous System"[Mesh]) AND ("Radiolog*"[Mesh] OR "diagnostic imaging" [Subheading])) AND

("Child*"[Mesh] OR "Pediatric*"[Mesh]OR "Neonat*"[Mesh]) con el fin de conocer de manera narrativa los estudios publicados relevantes a la temática tratada.

4.10.1. Imágenes

Para la evaluación de las imágenes los pacientes podían contar con imágenes institucionales o extrainstitucionales. En cuanto a los estudios institucionales las tomografías (TC) se hicieron en ausencia de medio de contraste y las resonancias magnéticas (RM) se realizaron con el protocolo de rutina de cerebro contrastado en un equipo Philips de de 1.5 T. Se obtuvieron secuencias espin-eco T1 sagital volumétrica, axial T2 y FLAIR, coronal T2 y volumétrica T1 posterior a la administración de gadolinio. Secuencia eco-gradiente axial T2, imágenes axiales de difusión con valores b0 y b1000; y el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC).

De igual forma se realizaron imágenes del neuroeje complementarias a las imágenes de cerebro para evaluar la diseminación espinal del tumor al momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

Las imágenes fueron analizadas en conjunto por una radióloga pediatra con 17 años de experiencia en la interpretación de imágenes de neuro-oncología pediátrica y un residente de cuarto año de radiología e imágenes diagnósticas. Las imágenes se analizaron en conjunto diligenciando una tabla de cálculo con las variables radiológicas, y en caso de discrepancia entre los dos evaluadores un tercer evaluador, radiólogo pediatra con experiencia en neuroimágenes pediátricas tomaba la decisión final.

Las variables radiológicas fueron evaluadas y clasificadas según las definiciones operacionales establecidas previa a la interpretación de imágenes con el fin de unificar términos y conceptos (Anexo A).

4.10.2. Difusión

La restricción a la difusión se evaluó teniendo en cuenta las porciones sólidas. Inicialmente se realizó una evaluación cualitativa de la restricción, definida como hiperintensidad en DWI en la porción sólida con caída de la señal en los mapas de ADC.

La medición de los valores de ADC y la señal en imágenes b1000 se hizo con regiones circulares de interés (ROI) a mano alzada para cubrir la porción sólida del tumor que idealmente presentara realce post-contraste, excluyendo las áreas de sangrado, necrosis, calcificación o quistes. Se realizó en un único corte axial con un área de ROI variable de acuerdo al tamaño del tumor y este mismo ROI se coloca en la misma localización del parénquima sano contralateral para no alterar el área del ROI.

4.10.3. Histopatología

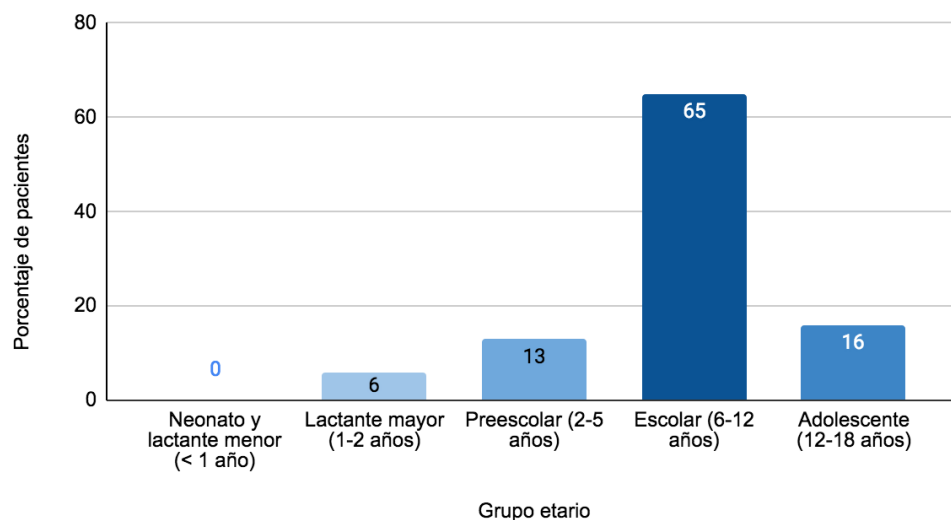
En la Unidad de Patología se revisaron las láminas de hematoxilina-eosina y los estudios de inmunohistoquímica que incluían cada uno de los casos. Los casos del hospital tuvieron un panel de marcación orientado a descartar una histogénesis glial (OLIG 2 y/o Proteína Ácida Fibrilar Glial (PAFG), meníngea (Antígeno Epitelial de Membrana (EMA), y receptores de progesterona (RP)), vascular (CD34), muscular (AMS y miogenina), neural, adiposo o condroide (S100) y el marcador para descartar un tumor rabdoide-teratoide atípico (SMARCB1/INI1). Además, de acuerdo a la morfología, se adicionaron otros marcadores que se consideraron pertinentes tales como sinaptofisina, S100, CD34, Antígeno Epitelial de Membrana (EMA), Miogenina, Myf-4, desmina, receptores de Progesterona (RP), TLE-1, Actina Muscular Específica (AME), HMB45 y BCL-2 entre otros.

5. Resultados

Se recolectaron en total 31 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de sarcoma primario de SNC, 19 hombres (61%) y 12 mujeres (39%), sin embargo, para el análisis e interpretación de imágenes sólo se tuvieron en cuenta 24 pacientes de los cuales se contaba con las imágenes de TC y RM.

La distribución de las edades se realizó de acuerdo con los grupos de edad en la población pediátrica (Figura 5-1). La edad promedio de presentación fue de 9 años. El grupo más afectado, con el 65% de los casos, fue el de pacientes en edad escolar (6-12 años). Seguido de este grupo, el 16% de los casos ocurrió en adolescentes (12-18 años). En menor frecuencia fueron preescolares (2-5 años) correspondiendo al 13% de los casos y lactantes (< 2 años) al 6% de los casos. Además, no se encontró ningún paciente menor de un año.

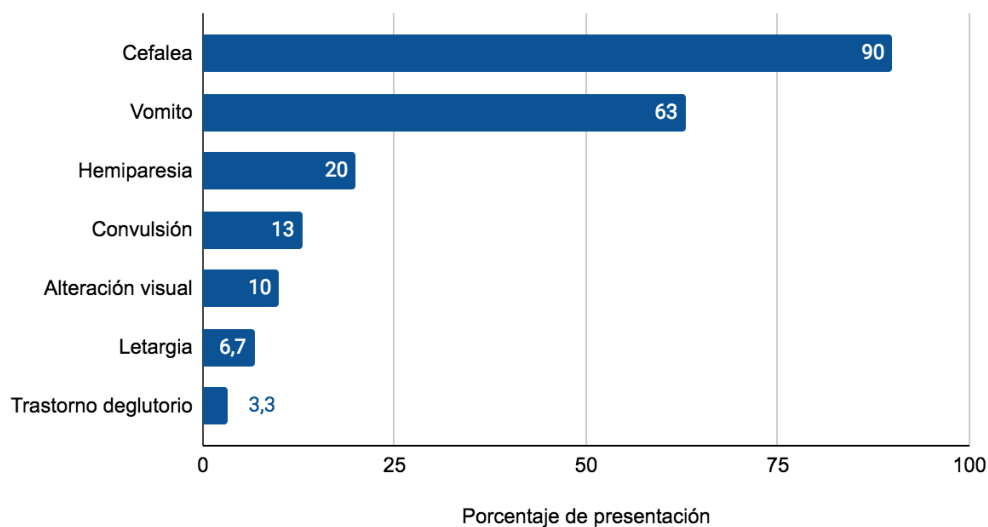
Figura 5-1: Distribución de los pacientes por grupo etario.



5.1. Características clínicas

La presentación clínica al momento del diagnóstico fue variable, aunque los síntomas principales fueron: cefalea y vómito que se presentaron en 90% y 63% de los pacientes, respectivamente. Menos frecuente se reportó hemiparesia (20%), convulsiones (13.3%), alteraciones visuales (10%) y letargia (6.7%) (Figura 5-2).

Figura 5-2: Frecuencia de las manifestaciones clínicas.



La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico debutaron con hemorragia intracraneal (96%). En dos casos los tumores se asociaron con una malformación vascular. El primero inicialmente se manifestó como una malformación arteriovenosa (MAV) (Figura 5-3) y el otro, como una anomalía del desarrollo venoso (ADV) (Figura 5-4). La principal manifestación radiológica en estos pacientes fue el sangrado de las lesiones, por lo que se sometieron a resección quirúrgica de la ADV, y a embolización el nido de la MAV con posterior resección; la patología reportó un sarcoma no especificado (SNE) y un sarcoma pleomorfo indiferenciado (SPI), respectivamente.

Figura 5-3: Femenina de 10 años con sarcoma no especificado asociado a MAV. Imágenes axiales en **A) T2, B) FLAIR; C) T1 precontraste, D) T1 poscontraste, E) GRE T2; F) DWI b1000, G) mapa ADC, H) ASD.** Se identifica un hematoma parenquimatoso (*) en el lóbulo frontal superior derecho, con una porción sólida (flecha blanca) en su aspecto lateral, de señal intermedia / alta en T2 y FLAIR, hipointensa en T1, sin realce post-contraste y con restricción a la difusión. En la ASD se observa el nido de la MAV (flecha negra).

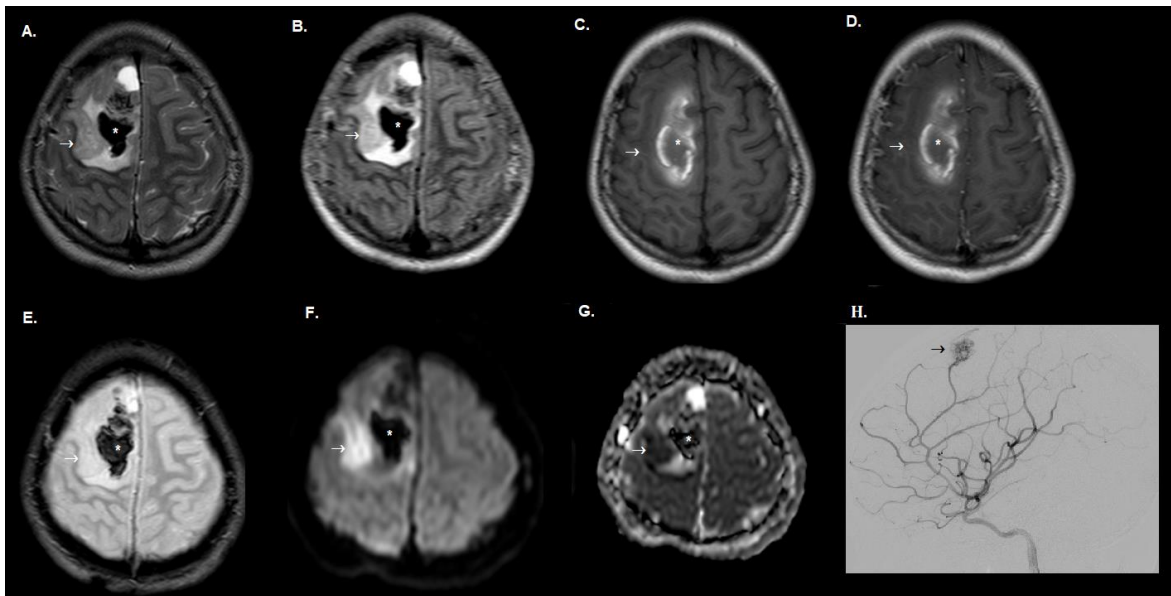
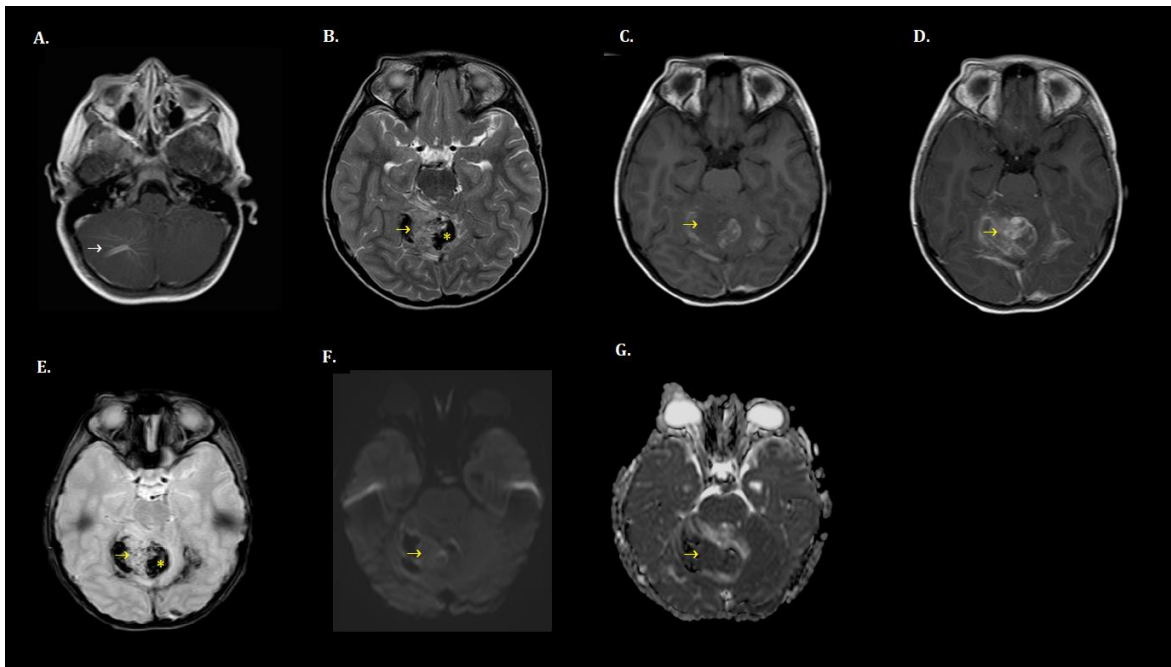
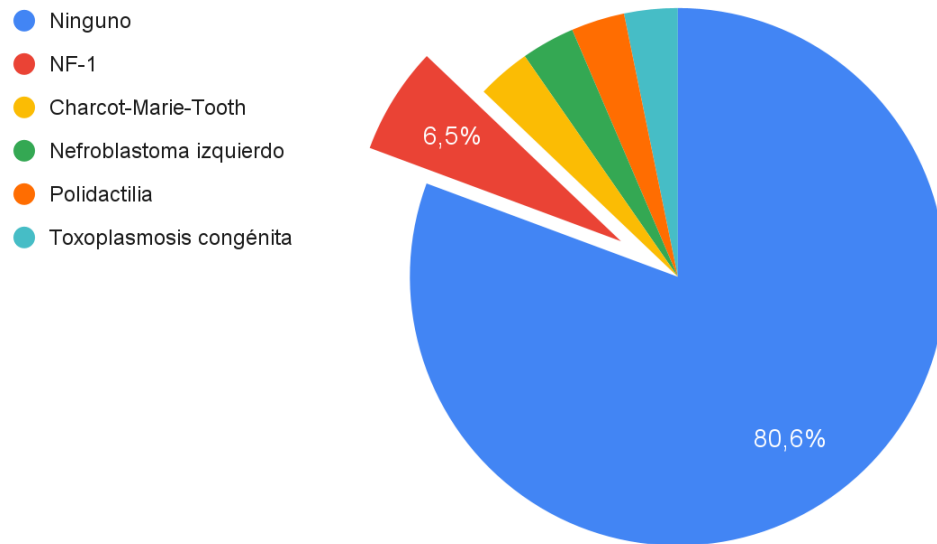


Figura 5-4: Masculino de 6 años con sarcoma pleomorfo indiferenciado asociado a ADV. Imágenes axiales en **A)** T1 poscontraste con ADV (flecha blanca) en hemisferio cerebeloso derecho 2 años previos a la presentación del sangrado, **B)** T2, **C)** T1 precontraste, **D)** T1 poscontraste, **E)** GRE T2, **F)** DWI b1000, **G)** mapa ADC. Se identifica una lesión sólida (flecha amarilla) isointensa en T1, hipointensa en T1 con realce heterogéneo poscontraste y restricción leve a la difusión. Asociado presenta un sangrado agudo peritumoral (*).



Respecto a los antecedentes personales la mayoría no tenían ningún antecedente relevante (80.6%), 2 pacientes tenían un antecedente de NF1 (6.5%), mientras que el restante de los pacientes (4/31) presentaron otras condiciones aisladas (Figura 5-5).

Figura 5-5: Antecedentes patológicos.

5.2. Imágenes diagnósticas

La mayoría de las lesiones fueron supratentoriales (23/24 - 96%), siendo los lóbulos frontal y parietal los más frecuentemente afectados; solo hubo un caso infratentorial en hemisferio cerebeloso derecho (Figura 5-4 y 5-6). En más de la mitad de los casos el epicentro de las lesiones se encontró tanto en sustancia gris como en sustancia blanca y en el 33% de los casos el tumor cruzó la línea media (Figura 5-6).

Respecto a la invasión de estructuras profundas se identificó compromiso del cuerpo caloso en 16.7%, de los ganglios basales en 8.3% y ningún caso de afectación del tálamo (Figura 5-7). Además, en el 96% de los casos el tumor fue unifocal y sin compromiso del neuroeje; solo se registró un caso con tumor multifocal al momento del diagnóstico el cual presentaba metástasis leptomenígeas en el canal espinal (Figura 5-8).

El tamaño de las lesiones se encontraba entre los 4.2 cm y los 7.7 cm de diámetro mayor (diámetro promedio de 5.8 cm) (Figura 5-9).

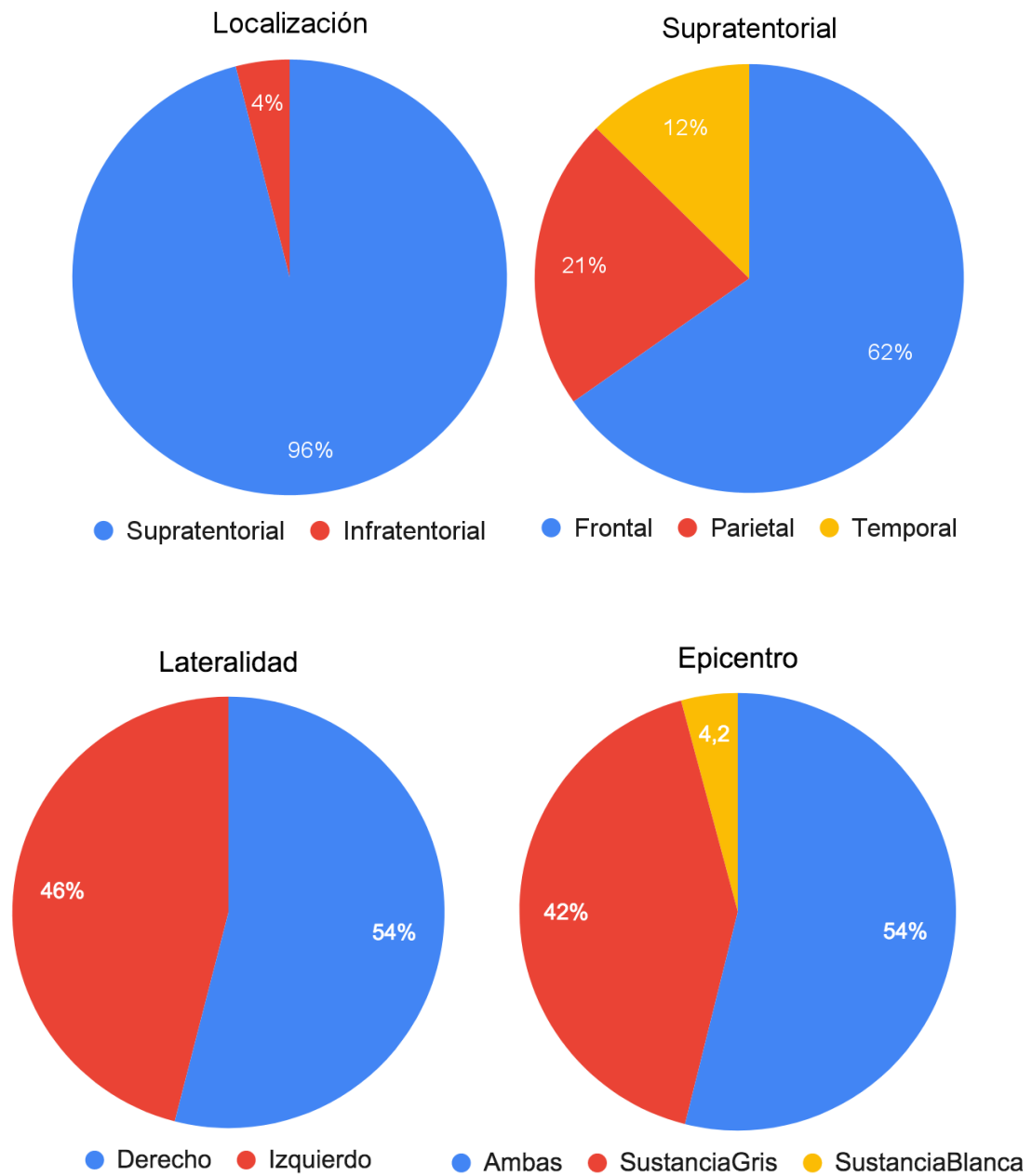
Figura 5-6: Localización tumoral y compromiso de estructuras del SNC.

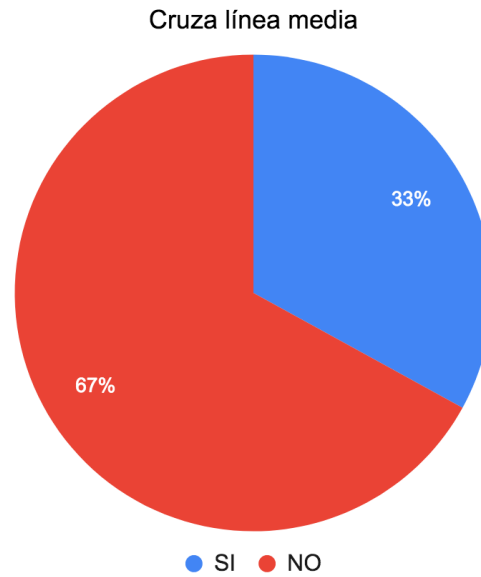
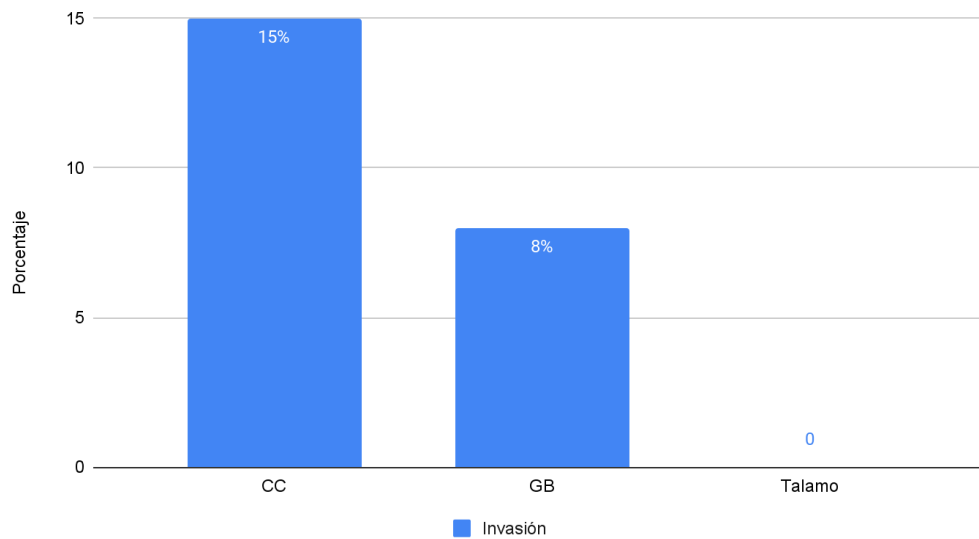
Figura 5-6: (Continuación) Localización tumoral y compromiso de estructuras del SNC.**Figura 5-7:** Localización tumoral y compromiso de estructuras del SNC.

Figura 5-8: Masculino de 9 años con sarcoma no especificado multifocal y con metástasis leptomenígeas en canal espinal. A) TC axial donde se observan 2 lesiones heterogéneas, predominantemente hiperdensas con una calcificación periférica (flecha), B) T2 Las lesiones son heterogéneas con áreas de degeneración quística, una cruza la línea media (flecha) y compromete el cuerpo calloso C) T1 pre y poscontraste con un área hiperintensa por sangrado (*) y realce heterogéneo de las porciones sólidas del tumor, D) Múltiples focos de realce leptomenígeo en canal espinal por metástasis en “gota” (flechas).

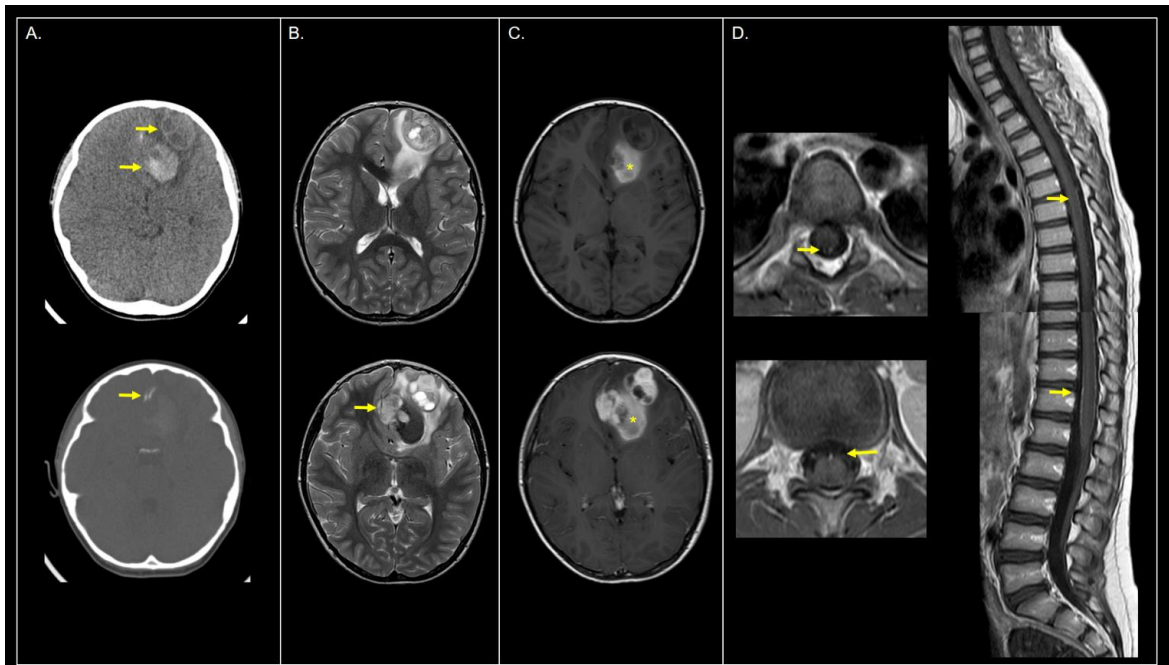
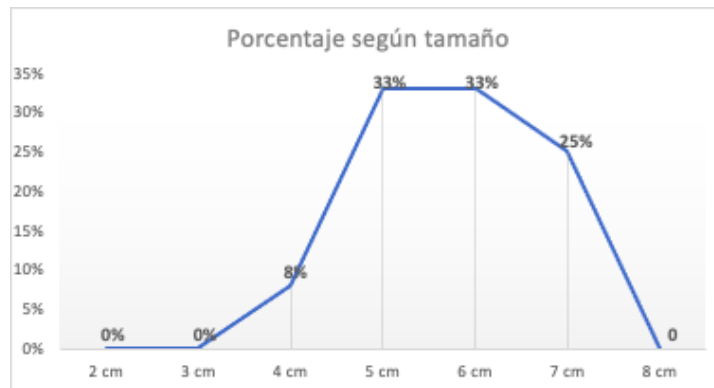
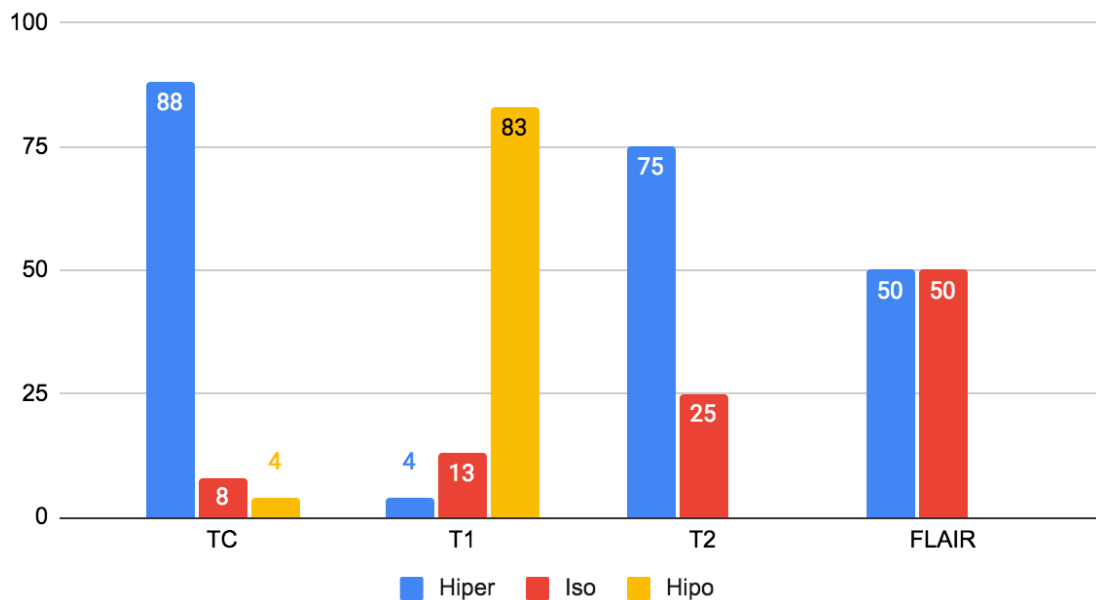


Figura 5-9: Distribución según tamaño tumoral.

Todos los tumores presentaron aspecto sólido, la mayoría con bordes bien definidos (83.3%). En TC la mayor proporción de las neoplasias presentaban densidad heterogénea pero predominantemente hiperdensa (88%), excluyendo el aumento en la densidad propio del sangrado tumoral (Figura 5-8).

En RM la mayoría de los tumores fueron hipointensos en imágenes potenciadas en T1 (88%), hiperintensos en T2 (75%) e iso/hiperintensos en FLAIR (Figura 5-10). El realce posterior a la administración de medio de contraste se presentó en todos los casos menos en dos, sin embargo, en uno de estos casos el paciente fue sometido a una embolización arterial previa a la RM por presencia de una MAV (Figura 5-3). En total, el 84% presentó un realce heterogéneo y el 8% un realce homogéneo (Figura 5-11).

Figura 5-10: Características de la densidad en TC e intensidad de señal en RM.

En la mayor parte de las neoplasias se observó hemorragia intratumoral (95%) y áreas de necrosis (79%); en menor frecuencias se evidenciaron calcificaciones (21%) y quistes intra o peritumorales (25%) (Figura 5-12).

El edema peritumoral se consideró significativo si era igual o mayor al volumen tumoral y si era menor como no significativo (Anexo A). En el 58% de los tumores el edema perilesional no fue significativo y en el 60% los casos se presentaron síndromes herniarios los cuales no tuvieron una asociación con el edema perilesional. De los síndromes herniarios la herniación subfalcina es la más frecuente en un 46% (Figura 5-13).

Figura 5-11: Características del realce poscontraste. Las imágenes de la izquierda corresponden a T1 precontraste y las de la derecha al T1 poscontraste. **A-B)** Realce ausente (8% de los casos). **C-D)** Realce heterogéneo (84% de los casos). **E-F)** Realce homogéneo (8% de los casos).

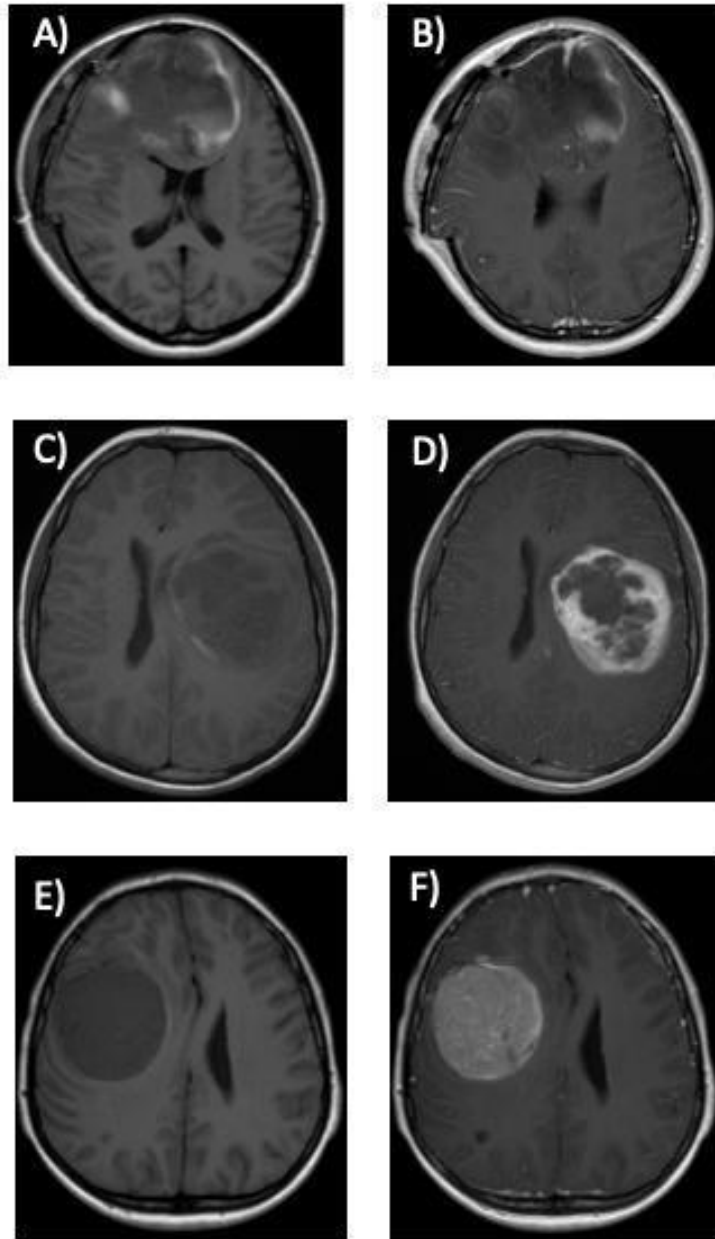
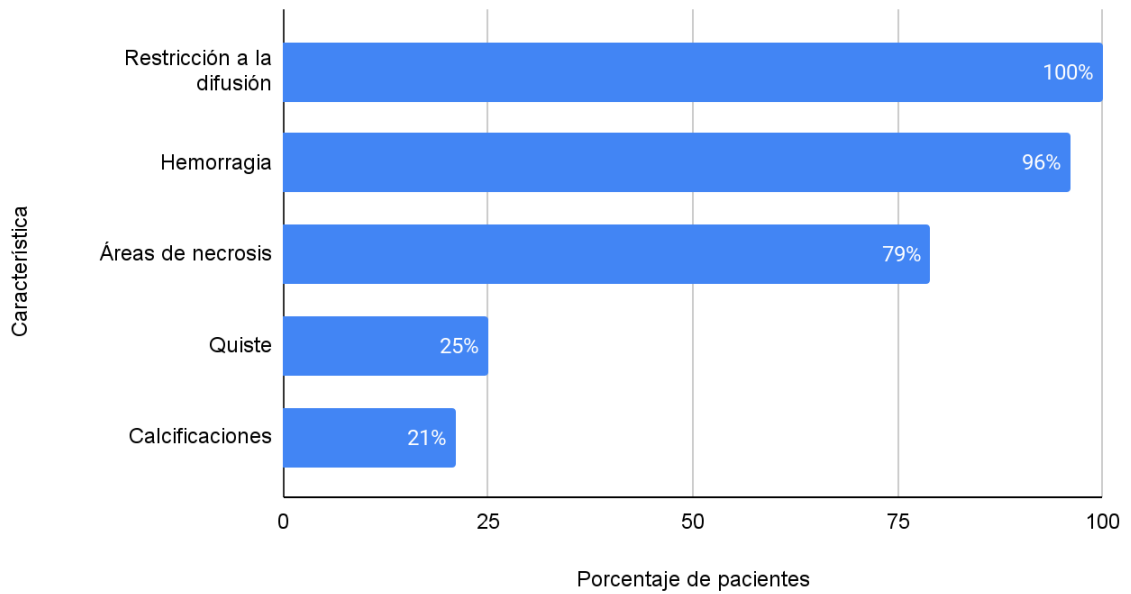
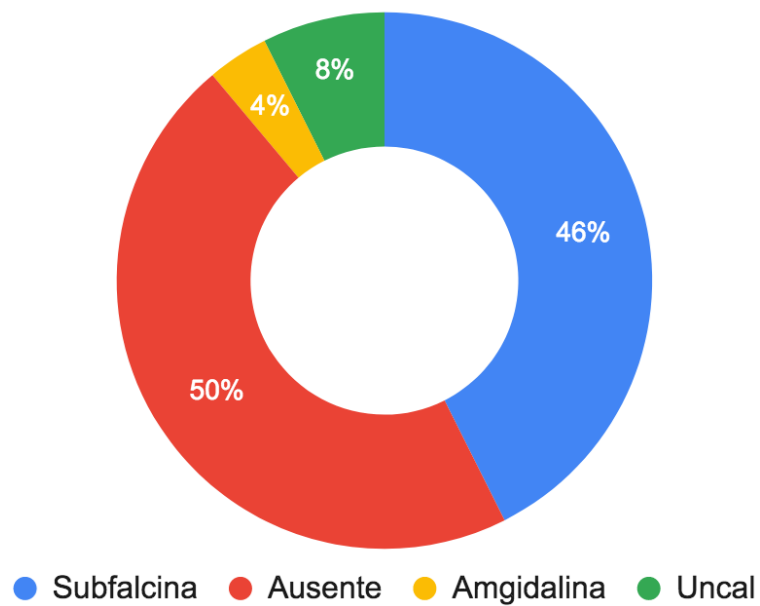


Figura 5-12: Otras características radiológicas del tumor.**Figura 5-13:** Frecuencia y tipos de herniación.

La restricción a la difusión cualitativa se presentó en todos los casos evaluados siendo más marcada en unos que en otros (Figura 5-12 y 5-14).

Del total de pacientes cuyas imágenes fueron analizadas, 11 pacientes contaban con RM institucional lo que permitió realizar un análisis de las imágenes de difusión, en la estación de postproceso y la cuantificación de los valores de ADC. Los resultados se resumen en la Tabla 5-1. La distribución en estos pacientes fue de la siguiente manera: 9 masculinos y 2 femeninas con rango de edades de 6 - 17 años (edad promedio = 11 años). La localización fue supratentorial en 10 casos (91%), 8 en lóbulo frontal, 1 temporal y parietal, y solo 1 infratentorial, ubicado en hemisferio cerebeloso derecho.

El promedio de los valores en el ADC fue de $0,86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (rango = $0.5 - 1.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). La histopatología del tumor se muestra en la Tabla 5-1. Los valores de ADC más altos ($> 1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) correspondieron a los de los RMSE; mientras que los SPI y los SNE mostraron menores ($< 1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Figura 5-14: Femenina de 10 años con sarcoma pleomorfo indiferenciado. RM con imágenes potenciadas en **A)** T2 axial y coronal, **B)** FLAIR, **C)** T1 precontraste, **D)** T1 poscontraste, **E)** DWI b1000, **F)** mapa ADC, **G)** GRE T2. Masa sólida frontal izquierda isointensa a la corteza en T2 sin edema peritumoral significativo (*), hiperintensa en FLAIR e hipointensa en T1, es heterogénea por áreas de necrosis central (flecha blanca), sangrado periférico (flecha hueca) y realce heterogéneo poscontraste. El tumor cruza la línea media, comprometiendo el cuerpo calloso y condicionando una herniación subfalcina (flecha amarilla).

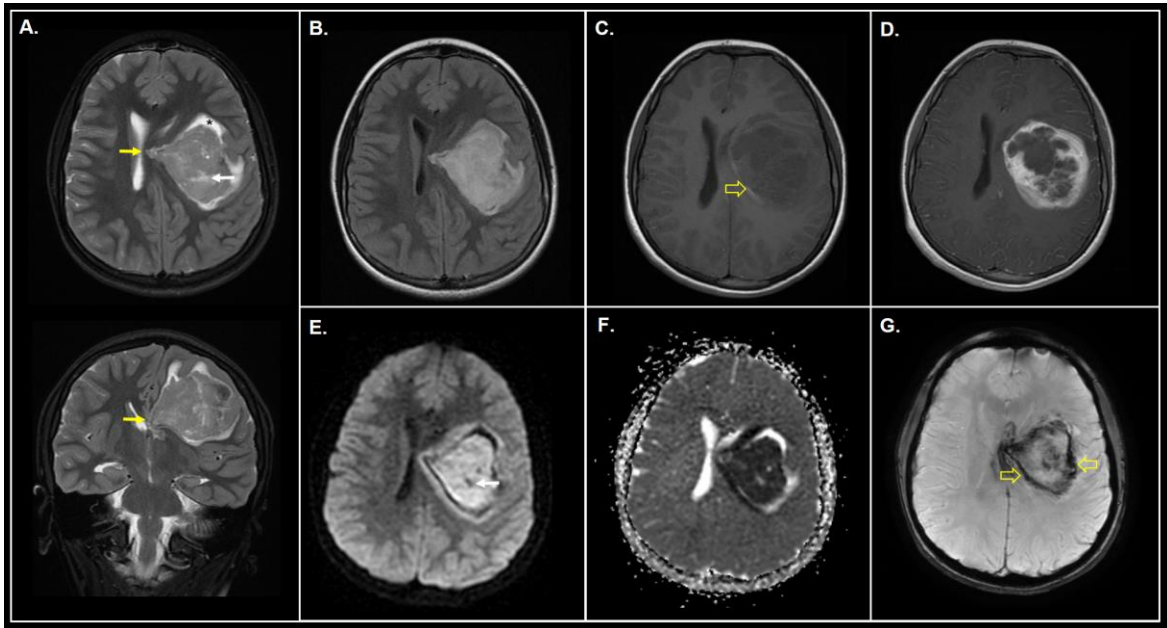


Tabla 5-1: Valores de medición de DWI B1000 y ADC.

CODIGO	TUMOR		CONTROL CONTRALATERAL		ÁREA	Dx
	VALOR B1000	VALOR ADC*	VALOR B1000	VALOR ADC*		
1	1119,95	0,96	802,83	0,76	34mm2	SPI
2	933	1,04	587,96	0,8	73mm2	RMSE
7	1156,81	0,88	617,38	0,84	94mm2	SNE
15	1610	0,5	705	0,7	34mm2	SPI
16	953,05	1,06	851,67	0,75	34mm2	RMSE
17	985,99	0,83	969,17	0,69	82mm2	SNE
18	848,62	0,93	669,72	0,82	36mm2	SNE
19	1673,91	0,92	1146,53	0,71	41mm2	SNE
21	1597,15	0,8	1022,7	0,7	34mm2	SNE
22	1113,67	0,89	896	0,8	36mm2	SNE
24	1600	0,63	842	0,84	24mm2	SPI

*valor x 10⁻³ mm²/s

RMSE= Rbdomiosarcoma embrionario, SNE= Sarcoma no especificado, SPI= Sarcoma pleomorfo indiferenciado.

5.3. Características histopatológicas

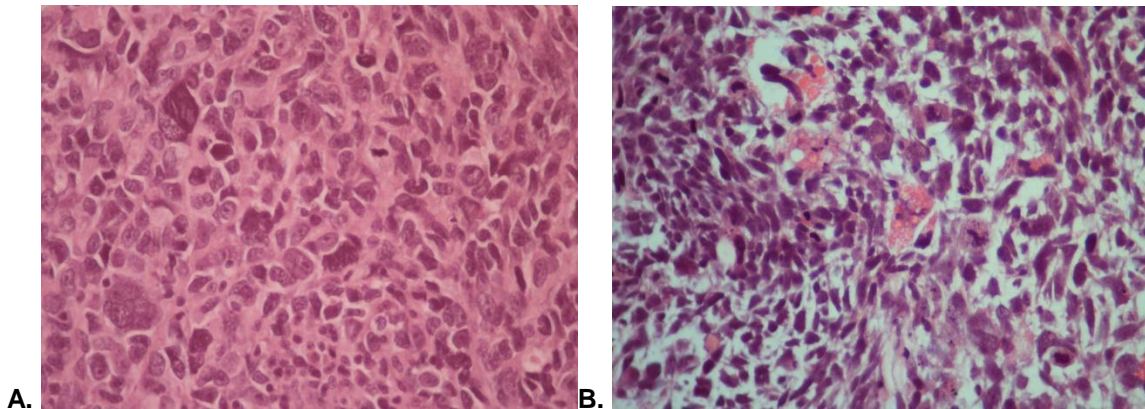
Histológicamente todos los casos evaluados tenían aspecto sarcomatoso y desde el menor aumento sugerían ser tumores de alto grado; además de presentar una alta densidad celular, múltiples mitosis típicas y atípicas; frecuentemente presentaban extensa necrosis y hemorragia. La arquitectura predominante estuvo compuesta por células elongadas de núcleos hipercromáticos y citoplasma eosinófilo dispuestas en haces distribuidos al azar, pero era frecuente ver zonas con células redondas grandes, de citoplasma amplio y núcleo hipercromático. Todos los tumores tenían en proporción variable zonas con marcado pleomorfismo, células muy grandes o monstruosas de núcleos con bordes irregulares o lobulados e hipercromáticos (Figura 5-15A). En algunos casos se encontraron zonas laxas paucicelulares y varios tumores tenían células gigantes con múltiples glóbulos hialinos intracitoplasmáticos (figura 5-15B). No encontramos proliferación endotelial vascular, cambio hemangiopericítico ni colágeno hialinizado.

Aquellos tumores que tenían reactividad para al menos dos marcadores específicos para músculo (miogenina y: desmina y/o Myf 4), fueron clasificados como Rabdomiosarcomas (RMS). Los tumores con un panel de marcación amplio que permitieran descartar los sarcomas más frecuentemente reportados en el SNC, tales como gliosarcoma, meningiosarcoma, rabdomiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, hemangiosarcoma o tumor maligno de la vaina periférica del nervio, se clasificaron como Sarcoma Pleomorfo Indiferenciado (SPI). Aquellos tumores que cumplían criterios de sarcoma de alto grado, pero en los que no se pudo excluir de forma razonable las histogénesis más frecuentes, fueron denominados Sarcomas No Especificados (SNE).

Los estudios de inmunohistoquímica realizados se encuentran resumidos en el Anexo B. Al realizar la inmunomarcación los tumores mostraron ausencia de reactividad de manera consistente para PAFG, y/o OLIG 2, permitiendo descartar un origen glial. Todos retenían el INI-1 descartando el tumor rabdoide teratoide atípico. 4 tumores (13%) expresaron focalmente actina muscular específica, indicando diferenciación muscular con reactividad para Myf 4 cumpliendo criterios para clasificarlos como RMS, 3 de ellos RMSE, uno de ellos RMS fusocelular. En 19 casos (61%) se cumplieron criterios para clasificarlos como SPI y 8 casos (26%) se agruparon como SNE. Todos los tumores que fueron marcados para TLE1 mostraron una expresión de manera fuerte y difusa, y 11 de los 23 marcados para BCL-2 fueron reactivos. Ninguno expresó CD34, EMA ni S100.

El índice de actividad el cual fue medido con KI67 en 28 de los 31 casos, el cual evidenció una proliferación elevada; entre el 15 - 20% en 4/28 (14%), entre el 21 - 49% en 5/28 (18%) y en el resto de los casos 19/28 (68%), el índice de proliferación era mayor o igual al 50%.

Figura 5-15: Sarcoma pleomorfo indiferenciado de alto grado. A) Aspecto pleomorfo con gran cantidad de células grandes y monstruosas de aspecto hiper cromático y mitosis evidentes. **B)** Se observan múltiples glóbulos hialinos en el citoplasma de las células gigantes. (A y B H&E 400X).



5.4. Variables pronósticas

Los 31 pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica, en 16 de ellos se logró una resección total gruesa (RGT) que se representó en las imágenes como enfermedad no visible (ENV); en 12 se realizó una resección del tumor > 90% o resección casi total (RCT); 2 de los pacientes tuvieron una resección entre el 50 - 90% o resección subtotal (RST), y en un caso se realizó una resección < 10% o biopsia (Bx) (Figura 5-16).

Los tratamientos coadyuvantes utilizados en el alrededor del 77% de los pacientes fueron tanto la radioterapia como la quimioterapia, sus resultados se resumen en la Figura 5-17. Los pacientes que recibieron radioterapia se dividieron según la dosis de radiación: 58% recibieron 6000 CGYS y lo hicieron en 30 sesiones, mientras que el 13% recibió una dosis

menor a 6000 CGYS. En cuanto a la quimioterapia, se utilizó el protocolo ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) la mayoría repartido en 6 ciclos (55%).

El tiempo de seguimiento fue variable entre 0.6 y 114 meses (promedio de 21 meses). La recaída de la enfermedad se presentó en 17 de los 31 casos (55%). El tiempo promedio entre la resección y la recaída fue de 14 meses, y el tiempo promedio entre la recaída y la muerte fue de 19 meses.

Durante el seguimiento la estimación de la supervivencia en el primer año fue del 71%; al segundo año fue del 48%; a los 3 años del 32%; y a los 5 años del 16%. De igual forma, se encontró que el 58% de los pacientes falleció durante el seguimiento (Figura 5-18).

Se encontró que aquellos pacientes con un mayor porcentaje de resección del tumor tenían menores tasas de recaídas y aparentemente una mayor supervivencia (Figura 5-19 y 5-20). Sin embargo, esto no tuvo una diferencia estadísticamente significativa debido a la reducida muestra de pacientes.

Figura 5-16: Tipos de resecciones.

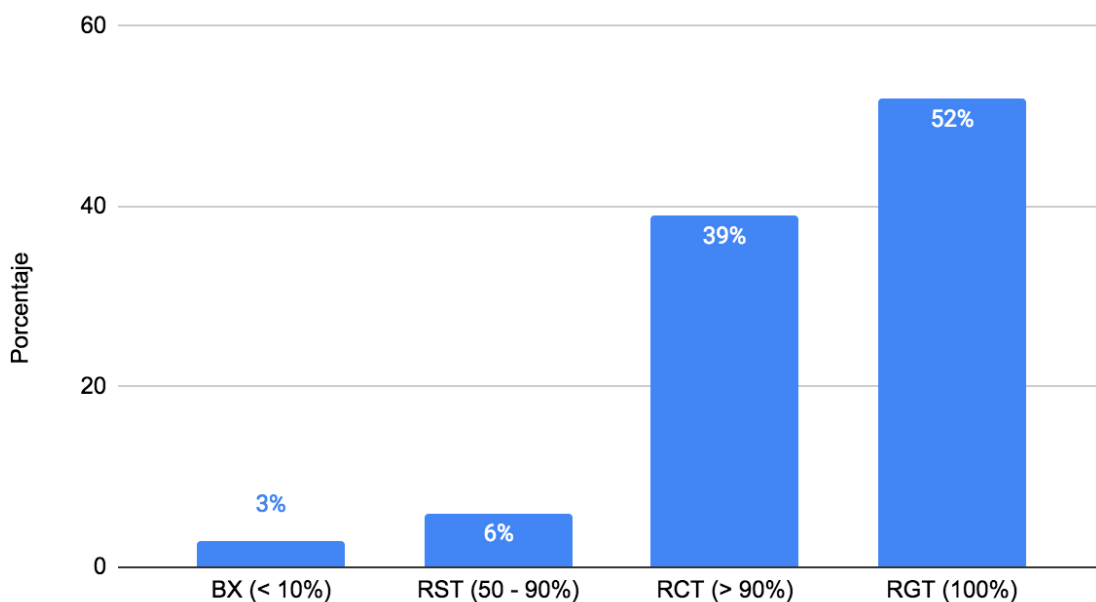


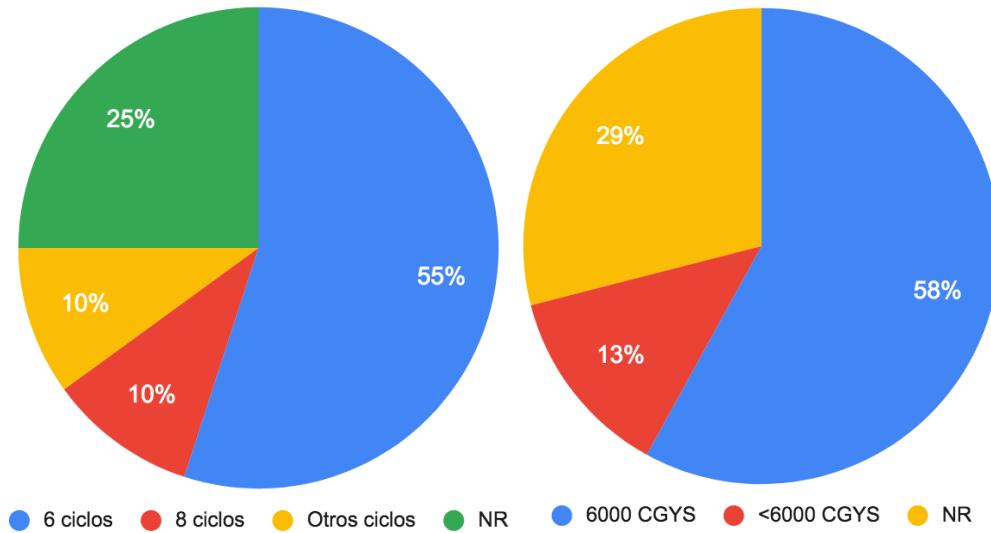
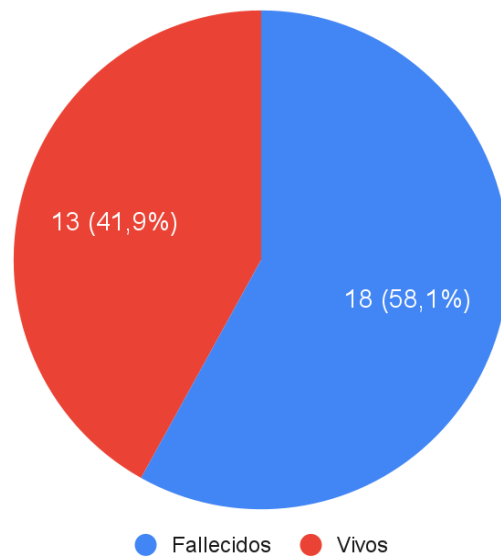
Figura 5-17: Frecuencia de tratamientos coadyuvantes.**Figura 5-18:** Mortalidad global y distribución por grupos de edad.

Figura 5-19: Gráfico de sobrevida según el tipo de resección durante el seguimiento.

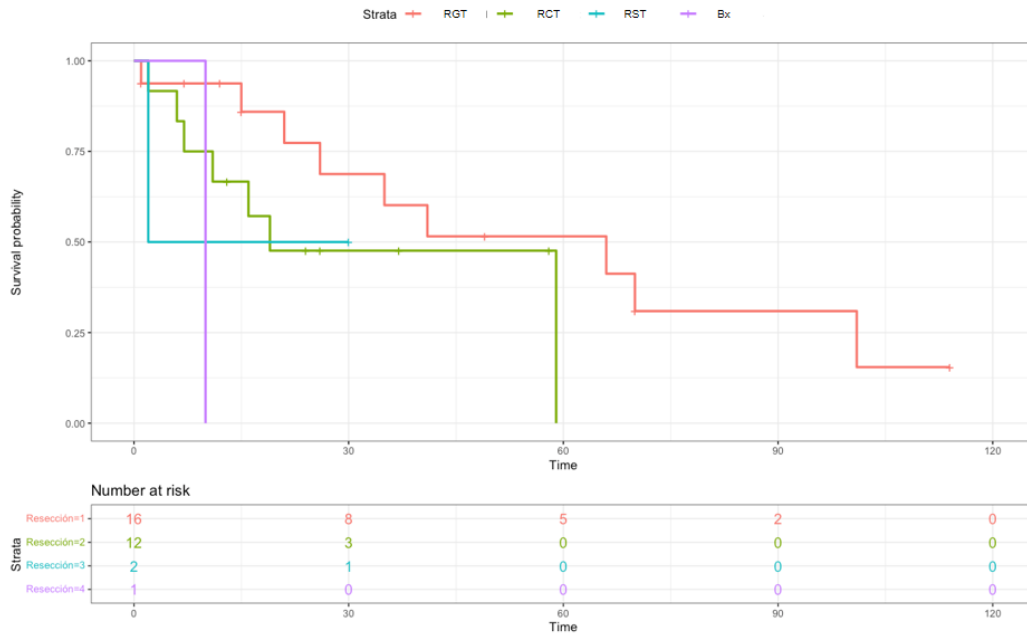
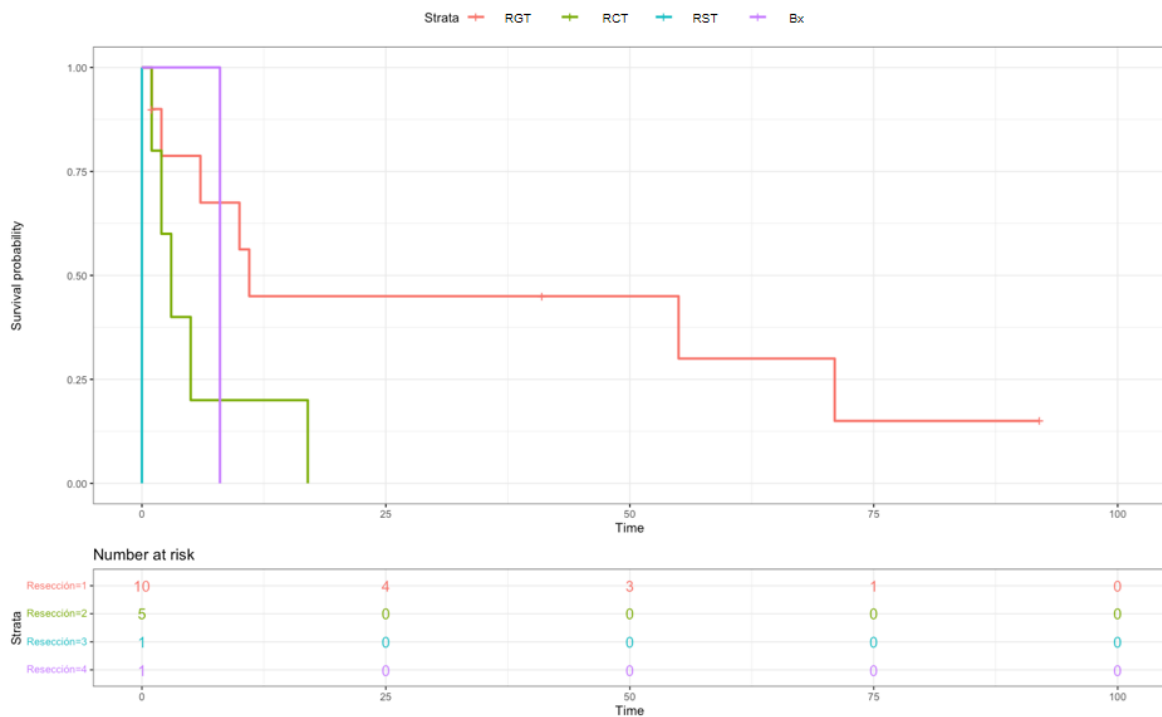


Figura 5-20: Gráfico de sobrevida según el tipo de resección posterior a la recaída.



6. Discusión

En esta serie se recolectaron en total 31 pacientes con diagnóstico multidisciplinario de sarcomas primarios del sistema nervioso central, de los cuales 24 tenían disponibilidad de TC y RM para su análisis.

La mayoría de los pacientes debutaron con una hemorragia intracraneal (96%) al momento del diagnóstico. Siendo, la principal manifestación reportada en otros estudios con fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas primarios (25,26). Incluso existen algunas series como la de Lafay y col., en el que el 93% de sus pacientes presentaron sangrado intracraneal al momento del diagnóstico y desconocen si esto puede deberse a una proliferación vascular asociada al crecimiento de este tipo de neoplasias (28).

Históricamente el sangrado intracraneal espontáneo en niños obliga a descartar malformaciones vasculares, sin embargo, 2 pacientes en nuestra serie presentaron malformaciones vasculares de tipo ADV y MAV asociadas al sarcoma. Al igual que en el estudio de Maher y col. (19), donde el diagnóstico inicial en 2 de 13 pacientes con sarcomas intracraneales fue el de malformación vascular. Por lo que el hecho de documentar una malformación vascular en un paciente pediátrico con una hemorragia intracraneal no debería excluir la posibilidad de una neoplasia asociada, sobre todo si adyacente al sangrado se identifican lesiones sólidas con realce post-contraste y/o restricción a la difusión; esto debe alertar a la posibilidad de que coexista una lesión tumoral.

Al igual que las series de Benech (5) y Maher (19), las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron secundarias al aumento de la presión intracraneal, destacando la cefalea (90%) y náusea (63%) (Figura 5-2). De igual forma, la localización más frecuente de este

Discusión

tumor fue la supratentorial, siendo el lóbulo frontal el más frecuentemente afectado en el 62% de los casos, acorde con lo reportado en los trabajos de Mena (28) y Oliveira (4).

La mayoría de los pacientes no presentaron antecedentes personales relevantes, sin embargo, 2 de los pacientes tenían diagnóstico de NF1. En la actualidad, es bien sabido que los pacientes con NF1 tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de tumores del SNC; dentro de los que se incluyen los gliomas de la vía óptica, gliomas del tallo y tumores malignos de vaina nerviosa periférica (TMVNP). Por otra parte, en otros estudios de sarcomas intracraneales ya se ha reportado el antecedente de NF1; en la serie de Lafay y col. (27) el 37% de sus pacientes tenía diagnóstico de NF1 y en la serie de Benesch y col. (5) 1 de los 19 casos. Por lo que es interesante y surge la duda ante la posible asociación entre la NF1 y el desarrollo de sarcomas primarios del SNC.

Un hallazgo interesante es el tamaño del tumor al momento del diagnóstico, ya que eran lesiones de gran tamaño, ninguna menor a los 4 cm en su diámetro mayor (rango entre los 4.2 cm y los 7.7 cm). En lo reportado en la literatura los tamaños son más variables y oscilan entre los 1.5 cm y los 6.9 cm (19).

En TC el 88% de los tumores fueron hiperdensos, probablemente debido a la alta celularidad de estos tumores. En RM la mayoría eran hipointenso en imágenes potenciadas en T1, iso/hiperintensos en T2 e iso/hiperintensos en FLAIR. Dentro de las características más relevantes identificadas están la hemorragia y la necrosis que se presentó en el 96% y en el 79%, respectivamente. Este hallazgo también se ha descrito en trabajos como con similar frecuencia en otros trabajos (20,27). Por otra parte, las calcificaciones y los quistes se encontraron en menor frecuencia, estando presentes en menos del 30% de los casos (1,19).

El 92% de los tumores presentaron realce post-contraste, la mayoría correspondiendo a un realce heterogéneo (84%), únicamente hubo 2 casos que presentaron ausencia de realce, sin embargo, en uno de estos casos el paciente había sido sometido previamente a una embolización por presentar una MAV asociada (Figura 5-3), por lo que este hallazgo puede estar interferido.

De forma similar a lo reportado en la literatura, en todos los casos analizados de forma cualitativa, el tumor presentó restricción a la difusión (22). En cuanto a la evaluación cuantitativa, se realizó la medición de los valores de ADC en 11 pacientes evidenciando

valores de $< 1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, siendo inferiores al punto de corte de $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ descrito en la literatura para diferenciar tumores de alto y bajo grado (29-31). Los que presentaron menores valores de ADC fueron los SPI y los SNE, una hipótesis es que puede deberse a que tienen un menor grado de diferenciación respecto a los RMS que presentaron valores de ADC $> 1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

En un solo caso al momento del diagnóstico el compromiso era multifocal y este mismo paciente fue el único en presentar signos de diseminación leptomeníngea en canal espinal al momento del diagnóstico; al contrario de lo documentado en otros estudios donde el compromiso dural es frecuente y las metástasis ocurren hasta en el 40% de los casos (1,5).

En el 60% de los casos se presentaron síndromes herniarios siendo el más frecuente la herniación subfalcina, esto también relacionado a la localización de estas lesiones. Sin embargo, este hallazgo no tuvo asociación con el edema peritumoral ya que en el 58% de los casos el edema no fue significativo. Contrario a lo descrito en la literatura, donde reportan un edema vasogénico importante asociado a este tipo de tumores; tanto en pacientes adultos (21), como en pacientes pediátricos (18). Sin embargo, la evaluación del edema en estos trabajos es subjetiva y no especifican cuando el edema es importante o marcado.

Histológicamente son tumores de alto grado, con alta densidad celular, múltiples mitosis típicas y atípicas, y predomina el patrón de células fusiformes. Todos tienen zonas de marcado pleomorfismo y presentan índices de actividad persistentemente altos con Ki67 $> 30\%$ (86% de los casos). Muchos de estos tumores presentan dificultad para clasificarlos ya que los marcadores de inmunohistoquímica para diferenciación mesenquimal tienen reactividad confusa, débil o focal (3,4,33). La literatura habla de una mayor frecuencia de sarcomas indiferenciados en la población pediátrica que en adultos (1,3,4). Gran parte de los sarcomas de nuestra serie se clasificaron como SPI (61%) y como SNE (26%); y solo 4 (13%) se clasificaron como RMS (dada la coexpresión de AML y MYF4).

La inmunohistoquímica es de utilidad ya que permite excluir otras filiaciones celulares como sarcomas meníngeos (meningosarcoma), gliales (gliosarcoma) o un tumor rabdoide teratoide atípico. Es indispensable realizar un segundo panel en búsqueda de una

Discusión

diferenciación que nos permita afirmar una histogénesis específica. Una gran proporción de estas lesiones, al menos en pediatría, sólo pueden ser clasificados, a pesar de usar múltiples marcadores, como sarcomas de tipo rabdomiosarcoma o sarcomas “no rabdomiosarcomas”. La clasificación definitiva de ellos, seguramente va a requerir en un futuro de técnicas moleculares que busquen mutaciones específicas que nos aproximen a su histogénesis y ayuden a predecir su pronóstico. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la edición del año 2021 de su libro: “WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System”; reconocen al sarcoma de sistema nervioso central como un tumor mesenquimal no meningotelial y lo denominan como sarcoma intracraneal primario, DICER-1 mutante (32).

En nuestra serie los pacientes recibieron mayormente un tratamiento multimodal. En más del 50% de tumores se obtuvo una RTG, y en más del 50% de pacientes se utilizó radio y quimioterapia adyuvante. El objetivo del tratamiento es lograr el control local temprano de la enfermedad, con extirpación quirúrgica radical y extensa. La radioterapia postoperatoria previene la recidiva local y disminuye el riesgo de metástasis (28,33).

En esta serie los sarcomas exhibieron un comportamiento agresivo y con una mortalidad en más de la mitad de los pacientes a pesar del manejo multimodal, concordando con lo reportado en la literatura. El mayor porcentaje de la mortalidad se observó en pacientes que presentaron recaída de la enfermedad durante el seguimiento (recaída en el 77% del grupo de fallecidos vs. el 23% del grupo de los vivos). De estos pacientes el 77% de ellos recibió quimioterapia y radioterapia luego de la intervención quirúrgica. Estos hallazgos pueden sugerir que, a pesar de la agresividad del tumor, el mejor manejo que se les puede brindar a estos pacientes es el multimodal. La utilidad de su uso individual es difícil de valorar y en otros reportes únicamente se ha sugerido la resección quirúrgica radical como el tratamiento de elección. El estudio y caracterización de los desenlaces a largo plazo del tratamiento en estos tumores, van más allá de los objetivos de este estudio y hacen falta estudios enfocados a resolver estos interrogantes.

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1. Conclusiones

Los sarcomas de SNC son tumores infrecuentes, pero de alto grado histológico e índices de proliferación elevados por lo que se asocian a una alta morbilidad, en nuestro estudio más de la mitad de los pacientes murieron durante el seguimiento. La edad al momento del diagnóstico es variable, sin embargo, el grupo poblacional con mayor frecuencia de presentación de estos tumores son los escolares.

La mayoría de estos tumores debutaron con hemorragia intracraneal y dentro de las manifestaciones clínicas más comunes fueron las secundarias al incremento de la presión intracraneal: cefalea (90%) y vómito (63%).

En los estudios por imagen los sarcomas se reconocen por ser lesiones sólidas, bien definidas, de gran tamaño (> 4cm), de localización predominantemente supratentorial y unifocal, hiperdensos en TC, hipointensos en T1, iso/hiperintensos en T2 e iso/hiperintensos en FLAIR. Suelen presentar restricción a la difusión, áreas de necrosis, hemorragia con realce heterogéneo posterior a la administración del medio de contraste; y en menor frecuencia pueden presentar quistes y calcificaciones.

7.2. Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

7.3. Limitaciones

Debido a la baja incidencia de esta patología, la principal limitación del estudio fue el tamaño de la muestra, por lo que este trabajo es netamente descriptivo. A pesar de esto, fue posible recolectar 31 pacientes entre 2008 y 2021, provenientes de diferentes partes de Colombia, ya que fue desarrollado en la Fundación HOMI, centro de referencia nacional en oncología pediátrica. Adicionalmente, no todos los pacientes contaban con imágenes de TC y RM por lo que la evaluación de las imágenes se realizó en 24 de los 31 pacientes recolectados.

Teniendo en cuenta lo anterior, no fue posible realizar análisis ni deducciones estadísticamente significativos entre las variables clínicas, imagenológicas o patologías; y sobre todo establecer posibles asociaciones con desenlaces de recaídas, mortalidad y supervivencia en este grupo de pacientes.

7.4. Recomendaciones

Es interesante las posibles asociaciones que pueden existir entre las variables evaluadas y los desenlaces clínico-quirúrgicos, al igual que el desarrollo de este tipo de sarcomas en pacientes con NF1.

Esperamos que este trabajo sea de utilidad como documento de consulta y sirva de inspiración para la realización de otros estudios idealmente multicéntricos, que permitan recolectar una mayor muestra de pacientes y corroborar los hallazgos de este trabajo.

A. Anexo: Definiciones operacionales

1. **Localización:** La localización de los tumores se define de acuerdo con la clasificación dada por Barkovich, el cual divide los tumores en: supratentoriales, selares, supraselares, de la región pineal, intraventriculares, de fosa posterior y misceláneos (9).
2. **Hemisferio:** Se describe como derecho o izquierdo, de acuerdo con el hemisferio cerebral donde se encuentra localizado el tumor.
3. **Lóbulo:** En los tumores supratentoriales se especifica qué lóbulo (frontal, parietal, temporal u occipital) se encuentra comprometido con la mayor parte del tumor.
4. **Invasión:** Hace referencia al contacto directo por el tumor algunas de estas estructuras supratentoriales, dentro de los considerados para este estudio se incluyeron: cuerpo calloso, ganglios basales y tálamo.
5. **Aspecto:** Se debe especificar si la lesión es predominantemente sólida o quística. Si la lesión es mayormente sólida y tiene en su interior algunos quistes, se describe como sólida y en el apartado de “quiste” se especifica si están presentes.
6. **Márgenes:** Especificar en este apartado como “definidos” si los márgenes del tumor se delimitan completamente del parénquima adyacente y como “mal definidos” si por el contrario los márgenes no se logran delimitar adecuadamente.
7. **Epicentro:** Se refiere a la parte del encéfalo en la cual se encuentra la mayor parte del tumor, especificando si es en sustancia gris, sustancia blanca o ambas.

8. **Diámetro mayor:** Es el eje más largo de la lesión y puede realizarse su medición en el plano axial, sagital o coronal.
9. **Densidad:** Se refiere a evaluación cualitativa de la atenuación del tumor en tomografía. Se registra como hipodenso, isodenso o hiperdenso respecto a la sustancia gris cortical, evitando áreas que puedan alterar la atenuación como sangre o calcificaciones.
10. **T1, T2 y FLAIR:** Se refiere a evaluación cualitativa de la intensidad de señal del tumor. Se registra como hipointenso, isointenso o hiperintenso respecto a la sustancia gris cortical.
11. **Realce:** El realce de la lesión resulta de una combinación de la vascularización tumoral y la fuga de contraste a través de las paredes de los vasos anormales que nutren la neoplasia (permeabilidad). Este realce puede ser heterogéneo cuando el tumor presenta áreas que realzan y otras que no y homogéneo cuando hay un realce del tumor de manera uniforme.
12. **DWI/ADC:** Es la imagen que permite medir el movimiento Browniano de las moléculas de agua dentro de un voxel de tejido. Se describe como restricción a la difusión cualitativa cuando hay un aumento en la intensidad de señal en imágenes con valores de b1000 e hipointensidad en el mapa de ADC (34).
 - a. **Medición cuantitativa:** Las mediciones de los valores de ADC se realizarán con un ROI a mano alzada de tamaño variable, que se coloca manualmente en la porción sólida del tumor que idealmente presente realce con el medio de contraste, evitando las áreas que sean susceptibles de artefactos por zonas de sangrado, con necrosis o calcificaciones. Esta medición con el ROI se hizo en las imágenes con valores b1000 y en el mapa de ADC, ambos del mismo tamaño; además se copió y pegó este mismo ROI en la sustancia blanca del parénquima sano contralateral en b1000 y mapa de ADC (35-37).

13. **Hemorragia:** Corresponde a sangre o residuos hemáticos recientes dentro del tejido tumoral que también sugieren agresividad y, por lo tanto, un mayor grado tumoral. El aspecto varía de acuerdo con la oxigenación y la cronicidad de los productos de degradación de la hemoglobina. En TC el sangrado hiperagudo se observa isodenso al líquido cefalorraquídeo (LCR), mientras el sangrado agudo se ve hiperdenso representado con valores $>50UH$, pero menores a $100 UH$. En RM su comportamiento es más complejo (Tabla 1), sin embargo, permite determinar con mejor exactitud la cronicidad del sangrado (9,38-40). Para fines de este trabajo simplemente se definió la hemorragia como presente o ausente.

14. **Calcio:** La presencia de calcificaciones se determina en la TC como áreas dentro del tumor que presentan densidades $>100UH$ y en RM puede sospecharse en las imágenes de susceptibilidad (SWI), sin embargo, en los casos que no se cuente con máscara de susceptibilidad y por tanto no se pueda diferenciar la hemorragia de la calcificación, se debe describir cómo no valorable (40).

15. **Quistes:** Lesión circunscrita de contenido líquido en su interior y paredes definidas; puede presentar densidades o intensidades de señal similares al LCR o puede variar dependiendo de su contenido (ej. proteínas, sangre, etc.) (9).

16. **Necrosis:** Áreas similares a los quistes, pero sin paredes definidas, de contornos irregulares y loculaciones heterogéneas, puede contener productos de degradación de la sangre. La necrosis puede presentar realce periférico en las imágenes T1 poscontraste y suelen facilitar a la difusión (9).

17. **Edema peritumoral:** En los tumores infiltrantes, rara vez es posible diferenciar de forma fidedigna el edema vasogénico del tumor mediante el uso de imágenes potenciadas en T2. Debido a que las imágenes en FLAIR reflejan solo el agua unida, puede usarse de manera más confiable para evaluar el edema peritumoral, teniendo en cuenta que el edema peritumoral de tipo vasogénico no debe presentar restricción a la difusión (9).

- a. El edema peritumoral se puede clasificar en 3 grados; grado 1 si el área del edema es menor al volumen del tumor, grado 2 si es igual al volumen del tumor y grado 3 si es mayor al volumen tumoral (41). Sin embargo, para fines de este estudio se clasifica como “significativo” para edemas vasogénicos grado 2 y 3; y “no significativo” para los grado 1.

18. **Herniación:** se puede clasificar como: subfalcina, transtentorial ascendente o descendente, uncal, transalar o amigdalina. Si no hay ningún síndrome herniario se catalogará como ausente.

Tabla 1: Estadios de la hemorragia intraparenquimatosa.

Estadio	Tiempo	Producto sanguíneo	CT	T1	T2	T2*	DWI	ADC
Hiperagudo	<24 horas	Oxi-hb	Hiperdenso	Isointenso	Hiperintenso	Anillo de "blooming"	Hiperintenso	Hipointenso
Agudo	1-3 días	Deoxi-hb	Hiperdenso	Isointenso	Hipointenso	Blooming	Hipointenso	Hipointenso
Subagudo temprano	> 3 días < 1 semana	Met-hb intracelular	Isodenso	Hiperintenso	Hipointenso	Muy hipointenso	Hipointenso	Hipointenso
Subagudo tardío	1 semana a un mes	Met-hb extracelular	Hipodenso	Hiperintenso	Hiperintenso	Anillo hipointenso y centro variable	Hiperintenso	Hipointenso
Crónico	> 14 días	Hemosiderina	Hipodenso	Hipointenso	Hipointenso	Hipointenso	Hipointenso	Hipointenso

Oxi-hb= Oxihemoglobina; Deoxi-hb= Deoxihemoglobina, Met-hb=Metahemoglobina.

Tomado de: Osborn A. Chapter 5. Spontaneous Parenchymal Hemorrhage. Osborn's Brain E-Book. Second edition. Elsevier Health Sciences; 2017. pp. 103-122.

B. Anexo: Inmunohistoquímica

N. CASO	BCL2	GFAP	CD34	EMA	(MYF4)	RP	TLE1	OLIG2	AMS	INI 1	S100	KI67	Dx
1	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	100%	SPI
2	NEG	NR	NEG	NEG	POS	NR	POS	NR	OCAS	RET	NR	NR	RMSE
3	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	35%	SPI
4	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	70%	SNE
5	NEG	NEG	NR	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	60%	SPI
6	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NR	80%	SPI
7	NR	NR	NR	NEG	NEG	NR	NR	NR	NR	RET	NR	NR	SNE
8	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	RET	NEG	90%	SPI
9	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	60%	SPI
10	NEG	NEG	NR	NEG	NR	NEG	NR	NR	NEG	NR	NEG	NR	SNE
11	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	30%	SPI
12	NR	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NR	NR	NR	RET	NEG	60%	RMSE
13	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	40%	SPI
14	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	70%	SPI
15	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NR	NR	NR	NR	RET	NR	80%	SPI
16	NR	NR	NR	NEG	POS	NR	NR	NR	NR	RET	NR	80%	RMSE
17	NR	NEG	NR	NR	NEG	NR	NR	NEG	NR	NR	NR	40%	SNE
18	NR	NEG	NEG	NR	NEG	NR	POS	NEG	NR	NR	NR	30%	SNE
19	NR	NEG	NR	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NR	NEG	60%	SNE
20	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	90%	SPI
21	POS	NEG	POS	NEG	NR	NR	NR	NEG	NR	RET	NR	70%	SNE
22	NR	NR	NR	NEG	NR	NEG	NR	NR	NR	RET	NR	20%	SNE
23	NR	NEG	NEG	NR	POS	NEG	POS	NEG	POS	RET	NEG	90%	RMS
24	NR	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NR	NR	NR	NEG	20%	SPI
25	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	20%	SPI
26	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	15%	SPI
27	POS	NEG	NEG	NR	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	80%	SPI
28	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	50%	SPI
29	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	80%	SPI
30	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	RET	NEG	80%	SPI
31	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	RET	NEG	50%	SPI

NEG= Negativo; NR= No se realizó; POS= Positivo; RET= Retenido; RMS= Rabdomyosarcoma; RMSE= Rabdomyosarcoma embrionario, SNE= Sarcoma no especificado, SPI= Sarcoma pleomorfo indiferenciado.

C. Anexo: Carta de aprobación del comité de ética HOMI

Bogotá, 31 de Agosto 2020

Doctor
Juan Sebastián Alonso Ojeda Gómez
Investigador Principal



Acta No.
319-20

Ref. Respuesta Evaluación Comité de Ética e Investigación

Reciba un cordial saludo.

El Comité de Ética e Investigación de HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia, el cual se constituyó mediante acta No. 02-02-10 el 12 de febrero de 2010, certifica que:

Evaluó la solicitud para el desarrollo del proyecto de investigación "Sarcomas primarios de Sistema Nervioso Central en pacientes pediátricos: características radiológicas y patológicas", considerando viable desde el punto de vista ético y metodológico su desarrollo en HOMI, motivo por el cual da su concepto de **APROBACIÓN**. Co-Investigadora: Dra. Luz Ángela Moreno Gómez, Dr. Edgar Vladimir Cabrera Bernal y Dr. Andrés Fernando López Cadena.

El comité informará a las directivas Institucionales cualquier desacato de los investigadores a las solicitudes del comité, cualquier suspensión o terminación de la aprobación de este comité, lesiones o daños a sujetos humanos por la participación en esta investigación o cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité. El investigador principal deberá informar cualquier cambio que se proponga con este proyecto y no podrá ejecutar ningún cambio hasta no tener aprobación nuevamente del comité, a menos que esto implique minimizar o suprimir un riesgo grave que se represente para los sujetos que participan en la investigación y debe avisar cualquier situación que considere implica un riesgo para los sujetos o la comunidad en la cual se lleva a cabo la investigación, informar cualquier evento adverso que se presente. Y al final, debe entregar un informe final de cierre del estudio firmado por el investigador principal. Por otro lado, el comité recuerda que los datos extraídos del Hospital para el desarrollo de este estudio, son exclusivo del personal de la institución y no pueden ser empleados ahora ni a futuro, en otro tipo de investigación sin previa autorización.

Cordialmente,



Dr. Fernando Fierro
Presidente Comité de Ética e Investigación

Bibliografía

1. Al-Gahtany M, Shroft M, Bouffet E, Dirks P, Drake J, Humphreys R, et al. Primary central nervous system sarcomas in children: Clinical, radiological, and pathological features. Vol. 19, *Child's Nervous System*. 2003. p. 808–17.
2. Thorp NJ, Taylor RE. Management of central nervous system tumours in children. *Clinical Oncology*. 2014;26(7):438–45.
3. Tihan Tarik, Griffin Ann ÖS. Primary sarcomas of the central nervous system: UCSF experience(1985-2005). *Turkish J Pathol*. 2007;23(1):5–15.
4. Oliveira AM, Scheithauer BW, Salomao DR, Parisi JE, Burger PC, Nascimento AG. Primary Sarcomas of the Brain and Spinal Cord: A Study of 18 Cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2002;26(8).
5. Benesch M, von Bueren AO, Dantonello T, von Hoff K, Pietsch T, Leuschner I, et al. Primary intracranial soft tissue sarcoma in children and adolescents: A cooperative analysis of the European CWS and HIT study groups. *Journal of Neuro-Oncology*. 2013 Feb;111(3):337–45.
6. Paulus W, Slowik F, Jellinger K, Paulus W, Slowik F, Jellinger K. Primary intracranial sarcomas: histopathological features of 19 cases. Vol. 18, *Histopathology*. 1991.
7. Mumert ML, Walsh MT, Jensen EM, Jensen RL. Pleomorphic liposarcoma originating from intracranial dura mater. *Journal of Neuro-Oncology*. 2010 Mar;97(1):149–53.
8. Rao KI, Malicki DM, Crawford JR. Primary intraventricular central nervous system rhabdomyosarcoma. *Pediatric Neurology*. 2015 Jan 1;52(1):130–1.
9. Barkovich AJ, Raybaud C. *Pediatric Neuroimaging* [Internet]. Wolters Kluwer; 2018.
10. Brandão LA, Young Poussaint T. Posterior Fossa Tumors. Vol. 27, *Neuroimaging Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 1–37.

11. Bekiesinska-Figatowska M, Duczkowska A, Duczkowski M, Bragoszewska H, Romaniuk-Doroszewska A, Iwanowska B, et al. CNS Metastases from Bone and Soft Tissue Sarcomas in Children, Adolescents, and Young Adults: Are They Really So Rare? *BioMed Research International*. 2017;2017.
12. Lindford A, McIntyre B, Marsh R, MacKinnon CA, Davis C, Tan ST. Outcomes of the Treatment of Head and Neck Sarcomas in a Tertiary Referral Center. *Frontiers in Surgery*. 2015 May 19;2.
13. Crosley CJ, Mishkin M, Rorke LB. Congenital Sarcoma of the Brain: Diagnosis During the Neonatal Period. *Am J Dis Child [Internet]*. 1974 Oct 1;128(4):523–6.
14. van Vliet MAT, Bravenboer B, Kock HCL v, Teeppen JLJM. Meningeal sarcoma 249. Vol. 11, *J. Perinat. Med*. 1983.
15. BAILEY P. INTRACRANIAL SARCOMATOUS TUMORS OF LEPTOMENINGEAL ORIGIN. *Arch Surg [Internet]*. 1929 Apr 1;18(4):1359–402.
16. Xiao W, Mohseny AB, Hogendoorn PCW, Cleton-Jansen A-M. Mesenchymal stem cell transformation and sarcoma genesis. *Clinical Sarcoma Research*. 2013 Dec;3(1).
17. Merimsky O, Lepechoux C, Terrier P, Vanel D, Delord JP, Lecesne A. Primary Sarcomas of the Central Nervous System [Internet]. Vol. 58, *Clinical Study Oncology*. 2000.
18. Suzuki Y, Yoshida YK, Shirane R, Watanabe M, Moriya T. Congenital primary cerebral angiosarcoma Case report. Vol. 92, *J. Neurosurg*. 2000.
19. Maher OM, Khatua S, Mukherjee D, Olar A, Lazar A, Luthra R, et al. Primary intracranial soft tissue sarcomas in children, adolescents, and young adults: single institution experience and review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology*. 2016 Mar 1;127(1):155–63.
20. Kirk IR, Dominguez R, Castillo M. Congenital primary cerebral angiosarcoma: CT, US, and MR findings. Vol. 22, *Pediatr Radiol*. 1992.
21. la Corte E, Acerbi F, Schiariti M, Broggi M, Maderna E, Pollo B, et al. Primary central nervous system angiosarcoma: A case report and literature review. *Neuropathology*. 2015 Apr 1;35(2):184–91.
22. Yenifeth E BC, Luz Ángela MG, Rubén Danilo MC, Alfonso Javier LC, Lina Jaramillo B, Edna M. QC. Sarcoma meníngeo en un niño: presentación de caso. *Revista Colombia Radiológica*. 2012;23.
23. Chaigneau L, Patrikidou A, Ray-Coquard I, Valentin T, Linassier C, Bay JO, et al. Brain Metastases from Adult Sarcoma: Prognostic Factors and Impact of Treatment. A Retrospective Analysis from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *The Oncologist*. 2018 Aug;23(8):948–55.

24. Lewis AJ. Sarcoma metastatic to the brain. *Cancer*. 1988 Feb;61(3):593–601.
25. Maslehaty H, Nabavi A, Mehdorn HM. Primary Intracranial Leiomyosarcoma – Case Report and Principles for Treatment [Internet]. 2016.
26. Mcdonald P, Guha A, Provias J. Primary intracranial fibrosarcoma with intratumoral hemorrhage: Neuropathological diagnosis with review of the literature. Vol. 35, *Z Journal of Neuro-Oncology*. 1997.
27. Lafay-Cousin L, Lindzon G, Taylor MD, Hader W, Hawkins C, Nordal R, et al. Successful treatment of primary intracranial sarcoma with the ICE chemotherapy regimen and focal radiation in children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2016 Mar 1;17(3):298–302.
28. Mena H, Ribas J, Enzinger F, Parisim, Joseph. Primary angiosarcoma of the central nervous system. *Journal of Neurosurgery* . 1991;15(1):73–6.
29. Basirjafari S, Poureisa M, Shahhoseini B, Zarei M, Aghayari Sheikh Neshin S, Anvari Aria S, et al. Apparent diffusion coefficient values and non-homogeneity of diffusion in brain tumors in diffusion-weighted MRI. *Acta radiol [Internet]*. 2019 Jul 2;61(2):244–52.
30. Murakami R, Hirai T, Sugahara T, Fukuoka H, Toya R, Nishimura S, et al. Grading Astrocytic Tumors by Using Apparent Diffusion Coefficient Parameters: Superiority of a One- versus Two-Parameter Pilot Method. *Radiology [Internet]*. 2009 Jun 1;251(3):838–45.
31. Phuttharak W, Thammaroj J, Wara-Asawapati S, Panpeng K. Grading Gliomas Capability: Comparison between Visual Assessment and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Value Measurement on Diffusion-Weighted Imaging (DWI). *Asian Pacific J Cancer Prev [Internet]*. 2020;21(2):385–90.
32. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol [Internet]*. 2021 Aug 1;23(8):1231–51.
33. Machota Junior MM, Gentili AC, Marques FM, Maciel PR, Ogata SA, Bleggi-Torres LF. Sarcoma indiferenciado primário no sistema nervoso central. *J Bras Patol e Med Lab [Internet]*. 2012 Apr [cited 2021 Oct 25];48(2):135–8.
34. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology [Internet]*. 2000 Nov 1;217(2):331–45.
35. Helenius J, Soinnie L, Perkiö J, Salonen O, Kangasmäki A, Kaste M, et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *Am J Neuroradiol*. 2002;23(2):194–9.

36. Azeemuddin M, Nizamani WM, Tariq MU, Wasay M. Role of ADC values and ratios of MRI scan in differentiating typical from atypical/anaplastic meningiomas. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(9):1403–6.
37. Domínguez-Pinilla N, Martínez de Aragón A, Diéguez Tapias S, Toldos O, Hinojosa Bernal J, Rigal Andrés M, et al. Evaluating the apparent diffusion coefficient in MRI studies as a means of determining paediatric brain tumour stages. *Neurol (English Ed.* 2016;31(7):459–65.
38. Bradley WG. MR appearance of hemorrhage in the brain. *Radiology.* 1993;189(1):15–26.
39. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL. Osborn's Brain E-Book [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2017.
40. Nute JL, le Roux L, Chandler AG, Baladandayuthapani V, Schellingerhout D, Cody DD. Differentiation of Low-Attenuation Intracranial Hemorrhage and Calcification Using Dual-Energy Computed Tomography in a Phantom System [Internet]. 2014.
41. Lambertz N, Hindy N el, Adler C, Rump K, Adamzik M, Keyvani K, et al. Expression of aquaporin 5 and the AQP5 polymorphism A(-1364)C in association with peritumoral brain edema in meningioma patients. *Journal of Neuro-Oncology.* 2013 Apr;112(2):297–305.