

11237



PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
DIVISIÓN DE PEDIATRÍA MÉDICA

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA:

"DIAGNÓSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON ASTROCITOMAS DE BAJO GRADO
TRATADOS CON 3 ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA.
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL C.M.N. SIGLO XXI."

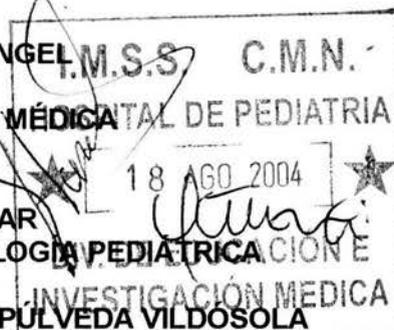
PRESENTA:

DR VOLKMAR WENZKE DEL ANGEL
MÉDICO EGRESADO DE
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

TUTORES:

DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA E

MAESTRA EN MEDICINA ANA CAROLINA SEPÚLVEDA VILDOSOLA
SUBJEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN



SEDE
SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

A mi mamá:

Que con todo su amor, paciencia y dedicación luchó siempre para que llegara yo a ser un hombre de bien y que me enseñó que la tenacidad nos hace alcanzar todas las metas que nos proponemos a lo largo de la vida.

A mis tías Flora, Mine y Tere:

Que siempre estuvieron al lado de mi mamá brindándome todo su cariño y apoyo como a un hijo, enseñándome que creyendo en Dios nuestro señor nada es imposible.

A mi esposa Paty:

Por todo su amor y comprensión, por estar conmigo en todos los buenos y no tan buenos momentos, por haberme enseñado que su amor es el regalo más bello que Dios me ha dado.

A mi mamá Telle, mi papá, Sor Anunciata y mi amigo Poncho:

Que desde donde se encuentran no me abandonan ni un solo momento y a quienes llevo en lo más profundo de mi corazón.

A mi bebé que viene en camino y los que vendrán después:

Por ser mi nuevo motivo de vivir, de luchar en la vida, de ser siempre mejor y de nunca caer vencido a pesar de todas las adversidades.

A mis maestros de Pediatría:

Por haberme enseñado todos los secretos de los niños para llevar a cabo esta maravillosa misión con ellos.

A mis maestros de Oncología:

Por haberme enseñado que la sonrisa de los niños con cáncer llenará mi corazón para toda la vida.

A los niños del Hospital de Pediatría:

Por todo su cariño y su confianza, por siempre haberme permitido aprender en sus caritas el libro abierto de la Pediatría.

ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan el segundo tipo de neoplasia maligna más frecuente en Pediatría, después de las leucemias, según lo reportado en la literatura mundial de países industrializados como los Estados Unidos y Japón (1,2).

En países en vías de desarrollo como Argentina y Brasil ocupan el tercer lugar en frecuencia después de las leucemias y los linfomas, representando el 20% de todos los casos (3,4). La incidencia anual es variable, pero se ha calculado aproximadamente en 24.5 por millón en los EU, y de 8.5 por millón en el Distrito Federal, con ligero pico en el sexo masculino. El pico máximo de aparición de éstos es a los 8 años (5).

Los gliomas son los tumores del SNC más frecuentes, representando un 70% de los casos, la mayoría de los cuales son astrocitomas.. En una serie mexicana se determinó que en el periodo de 1963 a 1971 representaron un 45% de los tumores de SNC (6). El grado de malignidad de estos tumores se ha correlacionado con su localización, siendo generalmente de bajo grado aquellos que se localizan en la fosa posterior y de alto grado los situados a nivel supratentorial (7).

Los astrocitomas de bajo grado constituyen un vasto grupo de tumores cerebrales hemisféricos y una parte importante de las neoplasias del SNC en Pediatría (8-11) La mayoría de estas neoplasias se pueden clasificar en uno de cuatro subgrupos histológicos: 1) Astrocitomas pilocíticos, 2) Astrocitomas no pilocíticos ("difusos") fibrilares y protoplásmicos, 3) Oligoastrocitomas de bajo grado y 4) Oligodendrogliomas. Los astrocitomas de bajo grado, es decir, los

tumores grados 1 y 2 de la clasificación de Kernohan (12), son de especial interés, debido a que se observan principalmente en niños y pacientes jóvenes, atribuyéndoseles un relativamente buen pronóstico (13). Esta naturaleza benigna, sin embargo, sólo se presenta en los tumores de subtipo pilocítico, los cuales se reconocen como tumores potencialmente curables, especialmente en el cerebelo, donde usualmente se localizan. Desafortunadamente, los astrocitomas pilocíticos se presentan poco en los hemisferios cerebrales, mientras que otros subtipos, como los astrocitomas fibrilar, protoplásmico, gemistócico y los oligoastrocitomas, son más frecuentes, con un peor pronóstico (13).

Con el advenimiento de la última clasificación de la OMS para los astrocitomas de bajo grado los subtipos histológicos están actualmente mejor definidos. El grado I incluye a los astrocitomas pilocítico y de células gigantes subependimales. El grado II incluye a los astrocitomas protoplásmico, fibrilar o gemistócico, así como algunos xantoastrocitomas (14).

Nuestro entendimiento del comportamiento clínico de estos tumores se ha incrementado de manera importante durante la última década con el avance importante de las técnicas de Imagenología y reportes de series con evaluación sistemática de seguimiento a largo plazo (11, 13, 15-22) .

El tratamiento de estos tumores en la actualidad es multidisciplinario por un equipo especializado de neurocirujanos y oncólogos pediatras, radioterapeutas y neuropatólogos, comprendiendo la máxima resección quirúrgica posible, combinado con radioterapia y/o quimioterapia. (23-26). En la mayoría de los grandes centros el tratamiento de primera línea es la resección lo más amplia del tumor, cuando esta es posible y cuando la neoplasia se encuentra localizada en

hemisferios cerebrales o en el cerebelo. Para los tumores localizados en otros sitios anatómicos y en aquellos casos en los que la cirugía pudiera producir secuelas importantes, el procedimiento quirúrgico se limita frecuentemente a resección parcial o biopsia. La radioterapia anteriormente utilizada en forma rutinaria se ha ido abandonando por la mayoría de los grupos de Neuro-Oncología Pediátrica. Las indicaciones para radioterapia postoperatoria en pacientes asintomáticos con tumor residual son todavía poco claras, en vista del comportamiento comúnmente benigno de estos tumores. La quimioterapia se usa generalmente para tratar enfermedad progresiva posterior a la radioterapia postoperatoria o para demorar esta última en el SNC en desarrollo en niños con enfermedad sintomática o progresiva (27-35).

Con este enfoque se ha logrado mejoría en la sobrevida de estos pacientes durante las últimas dos décadas, sin embargo estos resultados no han sido tan significativos como los observados para otros tipos de neoplasias como las leucemias y el tumor de Wilms, entre otros (36, 37).

Aunque en general se tiene convenido que cuando es factible la resección total del tumor es el tratamiento ideal para estas lesiones, esta meta es comúnmente difícil de alcanzar. En varios casos, el tumor se encuentra mezclado de forma imperceptible en el tejido cerebral adyacente, haciendo prácticamente imposible delinear bordes quirúrgicos libres de tumor. De acuerdo a esto, en tumores que comprometen una parte significativa de la corteza, el cirujano puede realizar una resección tumoral incompleta para minimizar el riesgo de producir daño neurológico importante. Aún en casos en los que se ha realizado una resección completa confirmada por Imagenología, no es poco común encontrar en

el examen microscópico células neoplásicas infiltrando el margen de resección. En otras ocasiones la localización misma del tumor hace imposible su resección (38). Este fenómeno deja en interrogativa importantes preguntas acerca del comportamiento a largo plazo de este tejido tumoral residual y el papel de la terapia adyuvante o neoadyuvante en su manejo. Aunque varios estudios en adultos con astrocitomas de bajo grado han intentado resolver estas incógnitas (39-41) los hallazgos mencionados en estos estudios pueden no ser directamente aplicables a la población pediátrica debido a diferencias potenciales relacionadas con la edad, en la biología de estos tumores, así como la vulnerabilidad del sistema nervioso del niño a secuelas inducidas por el tratamiento (39).

En primer lugar es controversial todavía si el riesgo de progresión de la enfermedad en niños con astrocitomas de bajo grado depende de la extensión de la resección del tumor y si existe una incidencia significativa de recurrencia tumoral tardía, aun en aquellos casos que han sido sometidos a resecciones presumiblemente totales, al igual que adultos con astrocitomas de bajo grado, existiendo la teoría de que estos tumores pueden malignizar posteriormente (39, 40).

En segundo lugar los estudios realizados en adultos con astrocitomas de bajo grado han generado resultados encontrados en cuanto a la eficacia de la radioterapia en el control de la enfermedad residual (39-41). Sólo algunos estudios han demostrado un beneficio (40-42). Este beneficio es aún menos claro en niños (4,43). En vista de los bien conocidos riesgos de la radioterapia en el sistema nervioso en desarrollo es esencial tener la certeza de que dicho tratamiento,

cuando sea empleado, sea efectivo en mejorar el pronóstico, valorándose el uso de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante para mejorar la sobrevida.

Sin embargo la eficacia de la quimioterapia para el manejo de tumores cerebrales primarios juega un papel modesto, por lo que nuevos regímenes deben ser instaurados para atacar más específicamente estos tumores a nivel molecular en la génesis tumoral, sobre todo en aquellos en los que se ha demostrado tener una mala respuesta (44, 45)

Además, la mayoría de los estudios se han dirigido a mejorar la terapéutica de los astrocitomas de alto grado, pero poco se ha investigado acerca de los tumores de bajo grado, ya que en general tienen una mejor sobrevida (44-47).

Los factores pronósticos que han sido relacionados con estos tumores varían de acuerdo a las diferentes series. Loiseau y colaboradores en Francia identificaron como factores pronósticos significativos en un grupo de pacientes con astrocitomas de bajo grado a la localización frontoparietal, el estado funcional antes de recibir tratamiento, la edad al momento del diagnóstico, tumores multicéntricos o de localización profunda, efecto de masa, la localización frontal y la resección quirúrgica total. Los parámetros que no fueron encontrados como significativos fueron la radioterapia, duración y evolución antes del diagnóstico, edad al inicio del padecimiento, sexo y reforzamiento del medio de contraste en la tomografía axial computarizada. Sin embargo en el estudio sólo se incluyen adultos mayores de 20 años, cuyo comportamiento tumoral varía en relación a los niños en cuanto a localización anatómica y conducta biológica de la neoplasia (14)

Forsyth y colaboradores en los Estados Unidos sugieren que sólo la extensión de la resección quirúrgica tiene valor pronóstico y que la sobrevida de

51 pacientes a 5 y 10 años en su reporte fue de 100% en 16 pacientes con resección total o radical subtotal, 92 y 84% respectivamente en 26 pacientes con resección subtotal, y de 44% en 9 pacientes que sólo fueron sometidos a biopsia. Sin embargo sólo se incluyen pacientes con astrocitomas pilocíticos y no se toma en cuenta la sobrevida de acuerdo a la localización, no pudiéndose identificar alguna relación entre la localización y su pronóstico (48).

En otro estudio realizado en Francia por Janny y colaboradores en el que se estudian 58 pacientes de alto y bajo grado en población adulta, así como algunos niños, refiere que 6 del total tuvieron astrocitomas pilocíticos, de los cuales sólo 3 se pudieron extirpar con sobrevidas libres de enfermedad posterior al diagnóstico de 128, 152 y 254 meses, respectivamente. De los otros 3, uno con tumor en localización hipotalámica falleció con progresión rápida no aceptando tratamiento alguno. Los otros 2 con tumores en localización profunda recibieron radioterapia falleciendo uno de ellos a los 17 meses y el otro recayendo a los 56 meses. El resto de pacientes a quienes se les practicó cirugía tuvieron una media de sobrevida de 64 meses con 56.6 % a 5 años y 34.1% a 10 años, respectivamente. Los pacientes con tumores grados 1 y 2 tuvieron una media de sobrevida de 108.6 meses, comparado con 39.4 meses de los pacientes con tumores grado 3. La cirugía de resección total y subtotal se asoció fuertemente con mayor sobrevida en los pacientes con tumores grados 1 y 2. En este grupo la sobrevida a 5 y 10 años fue de 87.5% y 68.2%, respectivamente, en los pacientes con resecciones totales y de 57 y 31.2% en los pacientes con resecciones incompletas o sin cirugía. Así mismo se sugiere que la radio y la quimioterapia podría beneficiar a los pacientes con tumores grado 3. Se resalta además la importancia de que se realice una

resección total en los tumores grados 1 y 2. Sin embargo la población estudiada es muy heterogénea, por lo que no sería del todo traspolable a la población pediátrica (13).

Otro estudio realizado por North y colaboradores en el que se analiza la sobrevida posterior a la radioterapia en pacientes con astrocitomas de bajo grado demuestra una sobrevida a los 2, 5 y 10 años del 71, 55 y 43%, respectivamente, con una sobrevida libre de enfermedad de 69, 50 y 39%, respectivamente (39)

El único reporte previo realizado exclusivamente en población pediátrica en astrocitomas de bajo grado fue realizado por Gajjar y colaboradores en el St. Jude Children's Research Hospital, en el que se encuentra una sobrevida global del 90% a 4 años., con una sobrevida libre de enfermedad significativamente mejor en los pacientes con tumores en cerebelo y en hemisferios cerebrales, que en aquellos en otras localizaciones ($p=0.006$). En estos últimos no existió diferencia en la sobrevida libre de enfermedad en aquellos en los que se realizó resección total amplia, que en aquellos con resecciones incompletas (89 y 77% a 4 años). La histología no se correlacionó con la sobrevida libre de enfermedad al compararse con la localización y la edad de los pacientes. Los pacientes menores de 5 años al momento del diagnóstico tuvieron una peor sobrevida libre de enfermedad que los niños mayores, sin relación con la histología ($p < 0.03$) o en relación al sitio del tumor ($p > 0.02$) El tratamiento para enfermedad progresiva o recurrente fue efectivo en la mayoría de los pacientes, aunque más exitosa en los pacientes con tumores hemisféricos, que en aquellos con tumores talámicos o hipotalámicos. Se concluye que la edad al momento del diagnóstico y la localización del tumor, no así la histopatología, tienen un fuerte impacto sobre la

sobrevida libre de enfermedad, señalándose que se deben concentrar los esfuerzos en los pacientes menores de 5 años en aquellos con tumores de la línea media (11).

En el Hospital de Pediatría del C.M.N. Siglo XXI se ha observado que los astrocitomas de bajo grado, pese a considerarse que tienen un buen pronóstico en general, si el tumor localiza en tallo cerebral tienen una pobre sobrevida, así como una elevada mortalidad, y que los tumores localizados en hipotálamo, tálamo y quiasma óptico tienden a tener menor respuesta al tratamiento y a recaer, por lo que es necesario estudiar más pacientes con estos tipos de tumores para comprobar esta hipótesis y poder establecer los factores pronósticos y sobrevida en nuestra población, ya que existen pocos reportes en el mundo de astrocitomas de bajo grado específicamente en población pediátrica y ninguno en nuestro país, siendo necesario estudiarlos para determinar los factores de riesgo y establecer estrategias terapéuticas para mejorar su sobrevida y calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN

Existen pocos reportes en la literatura acerca de los factores de riesgo y sobrevida de los astrocitomas de bajo grado en población pediátrica y ninguno en población mexicana. Aunque en general se cree que tienen buen pronóstico se ha sugerido que los tumores localizados en la línea media y que aparecen en niños menores de 5 años tienen un comportamiento más agresivo teniendo una baja sobrevida y/o alto índice de recaída

El tratamiento combinado con cirugía, quimioterapia y radioterapia ha cobrado gran importancia en el manejo de estos tumores, sin embargo es necesario hacer estudios que comparen diferentes esquemas de quimioterapia para determinar su impacto en la sobrevida.

Se requieren estudios en nuestra población para determinar los factores pronósticos y evaluar las estrategias de tratamiento utilizadas hasta el momento en nuestra institución para mejorar la sobrevida y calidad de vida en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al momento actual se desconoce mucho del comportamiento de los astrocitomas de bajo grado en Pediatría.

¿ Cuáles son los factores que inciden en el pronóstico de estos pacientes y cuál es el mejor tratamiento para ellos?

OBJETIVOS

1. Determinar cuáles son los factores pronósticos que influyen en la supervivencia de pacientes pediátricos con astrocitomas de bajo grado.

2. Determinar cuál es la supervivencia global y supervivencia libre de progresión a 1, 5 y 10 años de pacientes pediátricos con astrocitomas de bajo grado tratados con diferentes esquemas de quimioterapia a base de Carboplatino / Vincristina / Fluvastatina CBO/VCR/FLU), BCNU / Procarbazina / Vincristina (BCNU/PCZ/VCR) e Ifosfamida / Carboplatino / Etopósido (ICE).

HIPÓTESIS

1. Los factores que de mal pronóstico para la sobrevida y/o respuesta al tratamiento son:
 - a. Localización en tallo cerebral, hipotálamo, tálamo y quiasma óptico.
 - b. Edad < de 5 años.
 - c. Realización de resección parcial o sólo biopsia.
 - d. Tipo histológico.
2. La sobrevida global y sobrevida libre de progresión a 1, 5 y 10 años será mejor con el esquema de quimioterapia a base de Vincristina / Carboplatino / Fluvastatina en comparación con los esquemas a base de BCNU / Procarbazina / Vincristina e Ifosfamida / Carboplatino / Etopósdo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO:

Cohorte retrospectiva.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de astrocitoma de bajo grado manejados en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del el 1º de enero de 1992 al 1 de diciembre de 2002.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluyeron a pacientes de ambos sexos, menores de 17 años, con diagnóstico de astrocitoma de bajo grado confirmado por el Servicio de Patología del Hospital de Pediatría, que recibieron manejo por el Departamento de Oncología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con expedientes incompletos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron al Hospital de Pediatría del C.M.N. Siglo XXI con el diagnóstico de Astrocitoma de Bajo Grado en el periodo comprendido del 1 de enero de 1992 al 31 de diciembre del 2002 para la recolección de los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, cuadro clínico, localización, tipo histológico, grado de resección lograda, esquema de quimioterapia, radioterapia, fecha del diagnóstico, recaídas, fecha de defunción y causa de defunción. Se hizo el cálculo de curvas de sobrevivencia.

VARIABLES

INDEPENDIENTES

- a) Edad: Corresponde al tiempo de vida expresada en meses. Variable cuantitativa discreta: expresada en meses.
- b) Sexo: Corresponde al género del paciente. Variable cualitativa dicotónica: masculino o femenino.
- c) Localización de la tumoración: Corresponde al lugar de aparición del tumor. Variable cualitativa nominal: sitio anatómico de aparición.
- d) Resección quirúrgica: Corresponde al tipo de cirugía realizada al paciente, utilizada como método diagnóstico y terapéutico. Variable cualitativa nominal: resección total, resección parcial, biopsia.
- e) Quimioterapia: Corresponde al uso de medicamentos con la capacidad de inhibir, a través de múltiples mecanismos, los procesos de proliferación y diferenciación de células neoplásicas malignas. Variable cualitativa nominal.
- f) Radioterapia: Corresponde al tratamiento antineoplásico a base de radiación ionizante emitida por acelerador lineal o bomba de cobalto, con la capacidad de inhibir, a través de múltiples mecanismos, los procesos de proliferación y diferenciación de células neoplásicas malignas. Variable cualitativa nominal.
- g) Tipo histológico: Corresponde a las características histopatológicas del tumor que lo agrupan en los diferentes subgrupos de astrocitomas de bajo grado. Variable cualitativa nominal.

DEPENDIENTES

- a) Sobrevida global: Corresponde a la mitad del tiempo en que una población tiene recaídas o muerte posterior al logro de la remisión completa. Variable cuantitativa discreta: Número de meses.
- b) Sobrevida libre de progresión: Corresponde al indicador más importante de la calidad de la remisión completa y se determina a partir de que se suspendió el tratamiento. Variable cuantitativa discreta: número de meses.
- c) Recaída: Corresponde a la recurrencia de la enfermedad neoplásica. Variable cualitativa nominal.
- d) Muerte: Corresponde al fallecimiento del paciente por causas relacionadas a la neoplasia y a sus complicaciones habituales. Variable cualitativa nominal

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluyeron a 70 pacientes que ingresaron al hospital con el diagnóstico de astrocitomas de bajo grado entre 1992 y el 2002,.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizaró estadística descriptiva para las variables cualitativas con medidas de tendencia central. Se realizaron curvas de sobrevida actuarial global y libre de progresión, log rank para determinar diferencias, para todos los tumores y desglosado por localización y esquema de tratamiento.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

Participaron el tesista, sus tutores y 3 médicos del Servicio de Oncología.

RECURSOS FINANCIEROS:

No se requirió apoyo financiero.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17 Fracción I, "Investigación sin riesgo", ya que no se aplicó ninguna maniobra al paciente.

RESULTADOS

En relación al lugar de origen de los pacientes tenemos que el 81% provenían de los estados que corresponden a la región del Centro Médico, ocupando el primer lugar el Distrito Federal con casi la mitad de los casos, seguido de Morelos y Guerrero con 12.8 y 10.6% de los pacientes. Chiapas y Querétaro representaron apenas un 6.4 y 4.3 % del total del grupo de estudio. Menos del 20% de los pacientes eran originarios de otros estados de la República, entre los que figuraron los estados de México, Veracruz y Michoacán, entre otros. (TABLA 1 y FIGURA 1)

TABLA 1. LUGAR DE ORIGEN

ESTADO	%
Distrito Federal	46,8
Morelos	12,8
Guerrero	10,6
Chiapas	6,4
Querétaro	4,3
Estado de México	4,3
Veracruz	4,3
Michoacán	4,3
Tabasaco	2,1
Baja California	2,1
Jalisco	2,1
Total	100,0

Se encontró un franco predominio del sexo femenino con un 60% de los casos y con una relación sexo masculino / femenino de 1 a 1.5, como se muestra en la siguiente tabla (TABLA 2 y FIGURA 2):

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN SEXO

SEXO	n	%
Masculino	28	40,0
Femenino	42	60,0
Total	70	100,0

La edad de los pacientes en meses al momento del diagnóstico se encontró en promedio en los 85 meses (7 años un mes) con un rango que se encontró entre los 4 y los 180 meses (15 años).

Los diagnósticos histopatológicos que predominaron fueron el astrocitoma fibrilar con el 50% de los casos y el pilocítico con casi el 25%. Ambas variedades fueron encontradas en tres cuartas partes de los pacientes, seguidas a continuación en un 11.4% de los astrocitomas mixtos de bajo grado (TABLA 3 y FIGURA 3).

TABLA 3. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	n	%
1. Astrocitoma Fibrilar	35	50
2. Astrocitoma Pilocítico	17	24.3
3. Astrocitoma de Bajo Grado Mixto	8	11.4
4. Astrocitoma Microquístico	5	7.1
5. Astrocitoma de Bajo Grado	5	7.1

En esta serie los tumores se encontraron con mayor frecuencia en el tallo cerebral en más del 40% de los casos, seguidos del cerebelo en casi el 20%, y del tálamo y el hipotálamo en 7.1%, cada uno. El tallo cerebral se relaciona con un pronóstico muy malo, mientras que los tumores localizados en el hipotálamo, tálamo y quiasma cerebral, se relacionan con un alto índice de recaídas. Los tumores localizados en cerebelo y en hemisferios cerebrales tuvieron un pronóstico más favorable (TABLA 4 y FIGURA 4).

TABLA 4. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

LOCALIZACIÓN	n	%
1. Tallo cerebral	29	41,4
2. Cerebelo	13	18,6
3. Hipotálamo	5	7,1
4. Tálamo	5	7,1
5. Temporal der	4	5,7
6. Otras localizaciones o combinaciones de las mismas	14	20

En relación a la sintomatología, los síntomas que predominaron fueron (TABLA 5):

Los neurológicos encontrándose la ataxia en primer lugar con casi la mitad de los casos, seguida de cefalea y vómito en 40.4% de los casos cada uno.

Es de llamar la atención que el vómito en proyectil sólo se presentó en el 4.2% de los casos.

Siguieron en frecuencia la hemiparesia en 31.9%, la hidrocefalia con 29.7% y disminución de la fuerza muscular en 21.2%.

De los signos y síntomas a nivel ocular el estrabismo fue el más frecuente con un 14.8% y la disminución de la agudeza visual con un 12.7%. El papiledema sólo se encontró en el 4.2% de los casos, aunque aparentemente no siempre se exploró al momento del diagnóstico. La mayoría de las alteraciones oculares se relacionaron con tumores en vías visuales o quiasma óptico.

En relación a los síntomas generales la astenia y adinamia ocuparon el primer lugar con casi el 15% de los casos. La irritabilidad y la fiebre ocuparon el segundo lugar con 8.5% cada una, seguidos de la hiporexia en un 6.3% de los casos. Es importante mencionar que los cambios de conducta sólo se observaron

en el 4.2% de los casos, lo cual en realidad es más frecuente, aunque no siempre se le da la importancia real que tiene por parte de los padres.

TABLA 5. SIGNOS Y SÍNTOMAS

SIGNOS Y SÍNTOMAS	%
Neurológicos	
<i>Ataxia</i>	48.9
<i>Cefalea</i>	40.4
<i>Vómito</i>	40.4
<i>Vómito en proyectil</i>	4.2
<i>Hemiparesia</i>	31.9
<i>Hidrocefalia</i>	29.7
<i>Disminución de la fuerza muscular</i>	21.2
<i>Crisis convulsivas</i>	17
<i>Diplopia</i>	14.8
<i>Nistagmus</i>	14.8
<i>Parálisis de pares craneales</i>	14.2
<i>Dislalia</i>	12.7
<i>Dismetría</i>	8.5
<i>Temblor extremidades</i>	6.3
<i>Hipertensión intracraneana</i>	4.2
<i>Sialorrea</i>	4.2
<i>Cuadriparesia</i>	2.1
<i>Alteraciones estado de conciencia</i>	2.1
<i>Rigidez de nuca</i>	2.1
<i>Anisocoria</i>	2.1
<i>Hemianopsia</i>	2.1
<i>Hipotonía</i>	2.1
<i>Retención urinaria</i>	2.1
Oculares	
<i>Estrabismo</i>	14.8
<i>Disminución agudeza visual</i>	12.7
<i>Papiledema</i>	4.2
<i>Proptosis</i>	4.2
<i>Amaurosis</i>	4.2
<i>Atrofia de papilla</i>	2.1
<i>Lagrimeo</i>	2.1
Síntomas generales	
<i>Astenia y adinamia</i>	14.8
<i>Irritabilidad</i>	8.5
<i>Fiebre</i>	8.5
<i>Hiporexia</i>	6.3
<i>Alteraciones de conducta</i>	4.2
<i>Pérdida de peso</i>	4.2
<i>Aumento de peso</i>	2.1
<i>Aumento del perímetro cefálico</i>	2.1
<i>Rechazo a la vía oral</i>	2.1
<i>Retraso en el desarrollo</i>	2.1
<i>Apertura fontanela anterior</i>	2.1

Los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico en la mitad de los casos, habiéndose realizado una resección parcial en el 41.4% y una resección completa en un 8.6% de los pacientes. Sin embargo en el 50% de los casos, sólo se logró efectuar una biopsia diagnóstica, lo cual sucedió predominantemente en los tumores de tallo cerebral, en los cuales no es posible ofrecer un tratamiento quirúrgico (TABLA 6 y FIGURA 6).

TABLA 6. CIRUGÍA REALIZADA

TIPO DE CIRUGÍA	n	%
Biopsia	35	50,0
Reseccion parcial	29	41,4
Reseccion completa	6	8,6
Total	70	100,0

Las modalidades terapéuticas que se utilizaron para el tratamiento de estos pacientes hacen notar la importancia del manejo multidisciplinario. La cirugía es indudablemente piedra angular en el manejo de los niños con este tipo de tumores, habiéndose podido efectuar en la mitad del grupo de estudio combinándose con la quimioterapia y/o la radioterapia para lograr una respuesta objetiva al tratamiento. Se realizó como única modalidad terapéutica sólo en los casos de localizaciones cerebelares o hemisféricas con resecciones completas. En aquellos casos en los que los tumores se encontraban en el tallo cerebral o eran irresecables las opciones terapéuticas fueron la quimioterapia, idealmente en combinación con la radioterapia. Sin embargo no todos los pacientes lograron recibir ambos tratamientos. El 68.6% de los niños recibió quimioterapia sola o en combinación con cirugía y/o radioterapia, mientras que esta última en

combinación con cirugía y/o quimioterapia o sola se utilizó en el 57.1% de los casos (TABLA 7 y FIGURA 7).

TABLA 7. MODALIDADES TERAPÉUTICAS

TRATAMIENTO	n	%
Quimioterapia + Radioterapia	21	30,0
Cirugía	13	18,6
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	11	15,7
Quimioterapia solamente	10	14,3
Cirugía + Quimioterapia	6	8,6
Cirugía + Radioterapia	5	7,1
Radioterapia solamente	3	4,3
Ninguno	1	1,4
Total	69	98,6

Los esquemas de quimioterapia de primera línea que fueron utilizados para el tratamiento de astrocitomas de bajo grado de malignidad fueron en primer lugar el de CBO/VCR/FLU con un 25.7% y que actualmente constituye el protocolo de tratamiento para astrocitomas de bajo grado del Servicio de Oncología Pediátrica. Anteriormente se utilizó durante varios años el esquema de BCNU/PCZ/VCR con un 15.7% de los casos. Otros esquemas de tratamiento ocuparon un lugar modesto para el manejo de estos tumores. Sin embargo es importante resaltar que los fármacos que más fueron utilizados para el tratamiento de estos niños fueron la vincristina, el carboplatino, la lomustina, la procarbazona y la fluvastatina, aunque también llegaron a utilizarse la ifosfamida y el VP16, principalmente (TABLA 8 y FIGURA 8).

TABLA 8. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

ESQUEMA	N	%
CBO/VCR/FLU	18	25,7
BCNU/PCZ/VCR	11	15,7
ICE	3	4,3
BCNU/VCR	2	2,9
Otros	7	10.1

CBO: Carboplatino; VCR: Vincristina; FLU: Fluvastatina; BCNU: Iomustina; PCZ: Procarbazina; ICE: Ifosfamida / carboplatino / VP16

El tratamiento de rescate posterior a la recaída fue realizado con quimioterapia con el esquema de ICE en 8.6% de los pacientes. El 5.7% fue sometido a cirugía de rescate y el 4.3% se le administró el esquema de BCNU/PCZ/VCR (TABLA 9 y FIGURA 9)

TABLA 9. TRATAMIENTO DE RESCATE

TRATAMIENTO	N	%
ICE	6	8.6
Cirugía	4	5.7
BCNU/PCZ/VCR	3	4.3
BCNU/VCR	2	2,9
Otros	1	9.8

ICE: Ifosfamida / carboplatino / VP16; BCNU: Iomustina; PCZ: Procarbazina; VCR: Vincristina.

El número de ciclos de quimioterapia fue en promedio de 7.38 con un rango entre 1 y 18. Se obtuvo una respuesta objetiva al tratamiento en un 60% con un 37.1% de respuestas completas y 22.9% de respuestas parciales, sin embargo un 37.1% de los pacientes tuvo enfermedad progresiva o respuesta mínima a pesar de cualquier tratamiento (TABLA 10 y FIGURA 10).

TABLA 10. RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO

TIPO DE RESPUESTA	n	%
Respuesta Completa	26	37,1
Respuesta Parcial	16	22,9
Respuesta Mínima	4	5,7
Enfermedad Progresiva	22	31,4
Total	70	100,0

Los pacientes que tuvieron recaídas posterior al tratamiento o tratamientos iniciales representaron el 31.4% del total de los pacientes, sin embargo debe mencionarse que el 36.8 del total de pacientes no alcanzaron a tener recaída porque tuvieron enfermedad progresiva y nunca entraron en remisión (TABLA 11 y FIGURA 11).

TABLA 11. RECAÍDA

RECAIDA	n	%
No	48	68,6
Sí	22	31,4
Total	70	100,0

El estado actual de los pacientes es de 50% de vivos, 30% de muertos y 20% de abandonos. Sin embargo estos últimos se pueden considerar también como muertos, ya que el abandono fue posterior a enfermedad progresiva o recaídas. Algo que hay que tomar en cuenta es que en nuestro grupo de estudio más del 40% de los pacientes tenían tumor en tallo cerebral, cuyo pronóstico es muy malo, por lo que la mayoría de los pacientes fallecidos pertenecen a este grupo. Con esto podemos ver claramente que aunque ha habido avances en el tratamiento de estos niños, todavía hay mucho que hacer, especialmente en este último grupo de pacientes (TABLA 12 y FIGURA 12).

TABLA 12. ESTADO ACTUAL

ESTADO ACTUAL	n	%
Vivo sin AT	31	44,3
Vivo con AT	4	5,7
Muerto	21	30,0
Abandono	14	20,0
Total	70	100,0

FIG.1 LUGAR DE ORIGEN

ESTADO	%
Distrito Federal	46,8
Morelos	12,8
Guerrero	10,6
Chiapas	6,4
Querétaro	4,3
Estado de México	4,3
Veracruz	4,3
Michoacán	4,3
Tabasaco	2,1
Baja California	2,1
Jalisco	2,1
Total	100,0

FIG. 2 DISTRIBUCIÓN POR SEXO

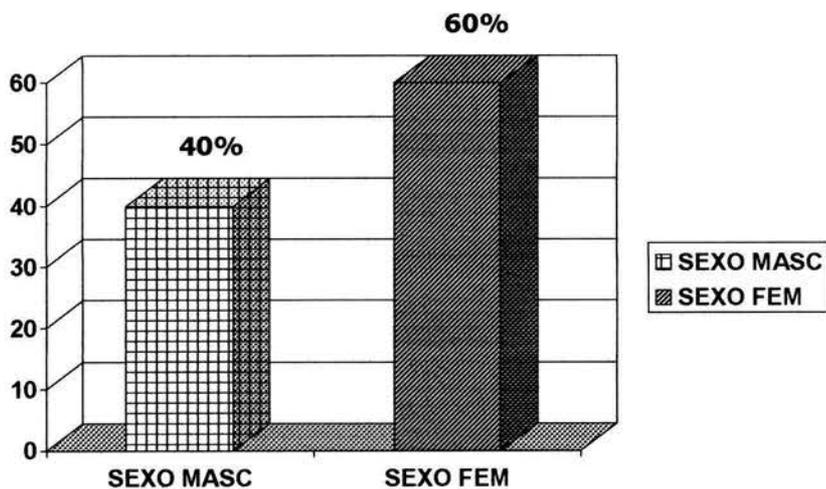


FIG. 3 HISTOPATOLOGÍA

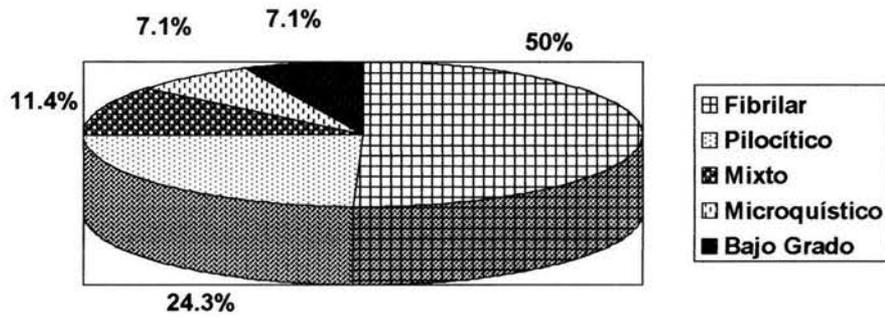


FIG 4. LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO

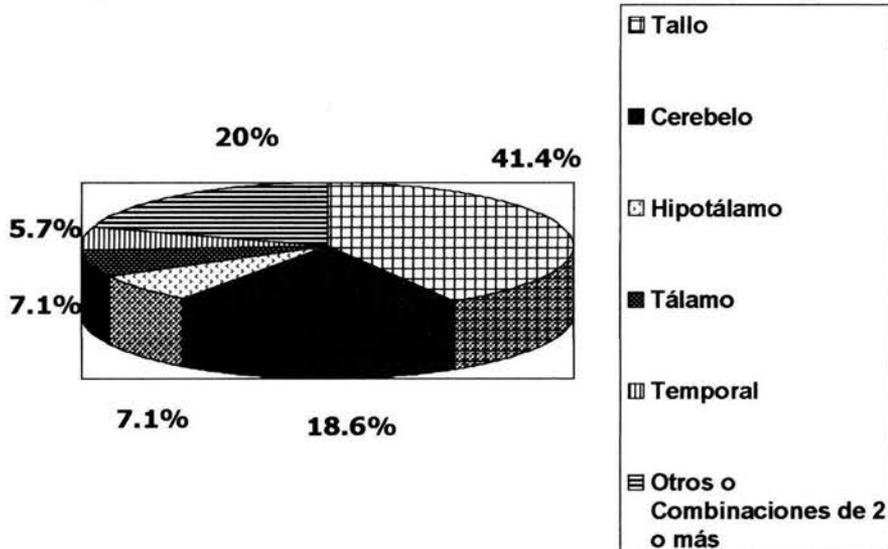


FIG. 5 CUADRO CLINICO

SIGNOS Y SÍNTOMAS	%
Neurológicos	
<i>Ataxia</i>	48.9
<i>Cefalea</i>	40.4
<i>Vómito</i>	40.4
Vómito en proyectil	4.2
<i>Hemiparesia</i>	31.9
<i>Hidrocefalia</i>	29.7
<i>Disminución de la fuerza muscular</i>	21.2
<i>Crisis convulsivas</i>	17
<i>Diplopia</i>	14.8
<i>Nistagmus</i>	14.8
<i>Parálisis de pares craneales</i>	14.2

FIG. 5 CUADRO CLÍNICO

Signos y Síntomas Oculares	
<i>Estrabismo</i>	14.8
<i>Disminución agudeza visual</i>	12.7
<i>Papiledema</i>	4.2
<i>Proptosis</i>	4.2
<i>Amaurosis</i>	4.2
<i>Atrofia de papilla</i>	2.1
<i>Lagrimeo</i>	2.1

FIG. 5 CUADRO CLÍNICO

Síntomas generales	
<i>Astenia y adinamia</i>	14.8
<i>Irritabilidad</i>	8.5
<i>Fiebre</i>	8.5
<i>Hiporexia</i>	6.3
<i>Alteraciones de conducta</i>	4.2
<i>Pérdida de peso</i>	4.2
<i>Aumento de peso</i>	2.1
<i>Aumento del perímetro cefálico</i>	2.1
<i>Rechazo a la vía oral</i>	2.1
<i>Retraso en el desarrollo</i>	2.1
<i>Apertura fontanela anterior</i>	2.1

FIG. 6 CIRUGÍA REALIZADA

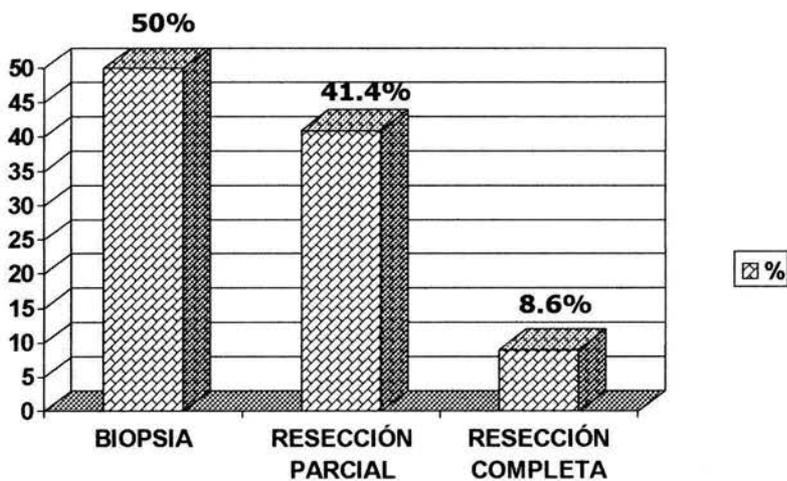


FIG. 7 MODALIDADES TERAPÉUTICAS

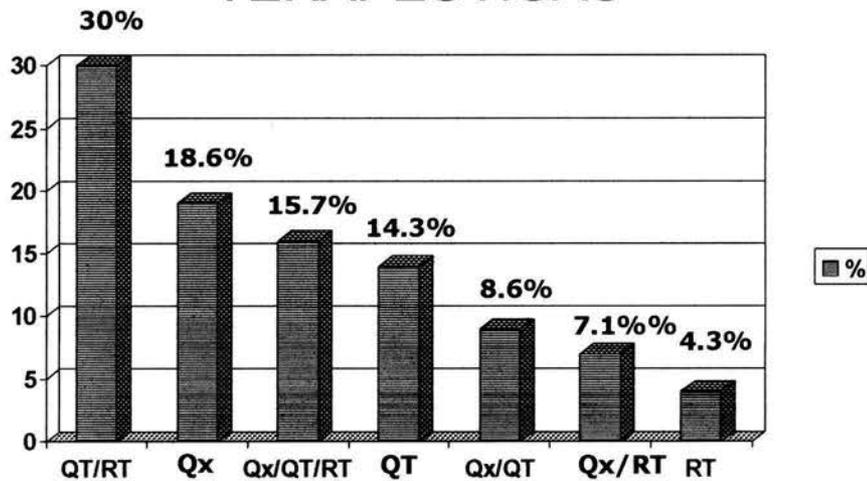
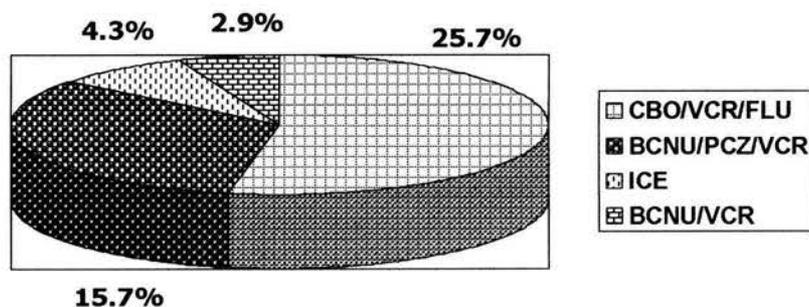
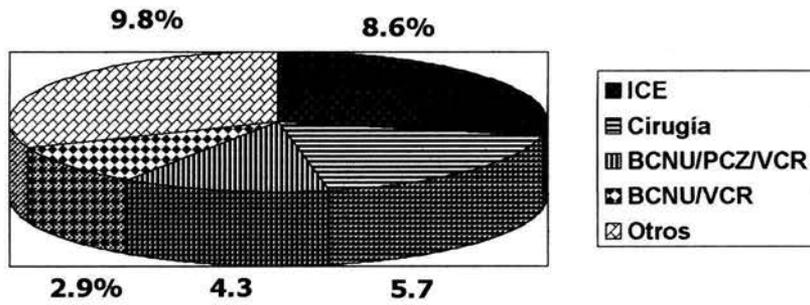


FIG. 8 ESQUEMAS DE QT DE PRIMERA LÍNEA



**CBO: Carboplatino; VCR: Vincristina; FLU: Fluvastatina;
 BCNU: lomustina; PCZ: Procarbazina; ICE: Ifosfamida /
 carboplatino / VP16**

FIG. 9 TRATAMIENTO DE RESCATE



ICE: Ifosfamida / carboplatino / VP16; BCNU: Iomustina; PCZ: Procarbazina; VCR: Vincristina.

FIG. 10 RESPUESTA

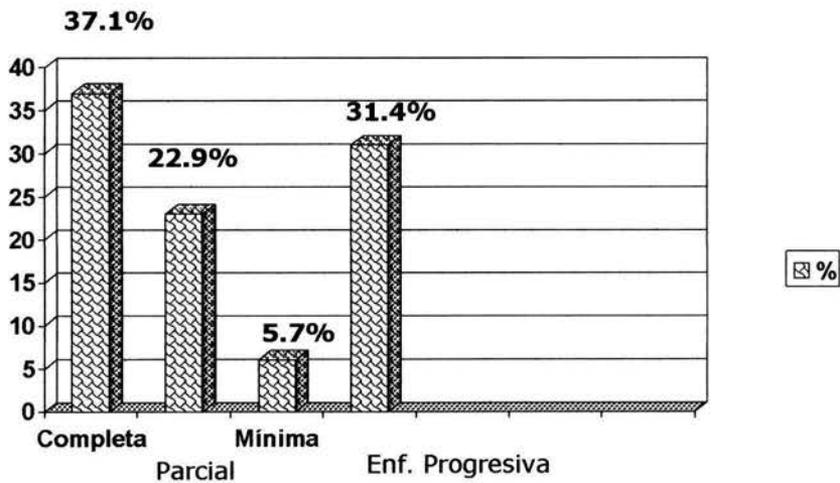


FIG 11. RECAÍDA

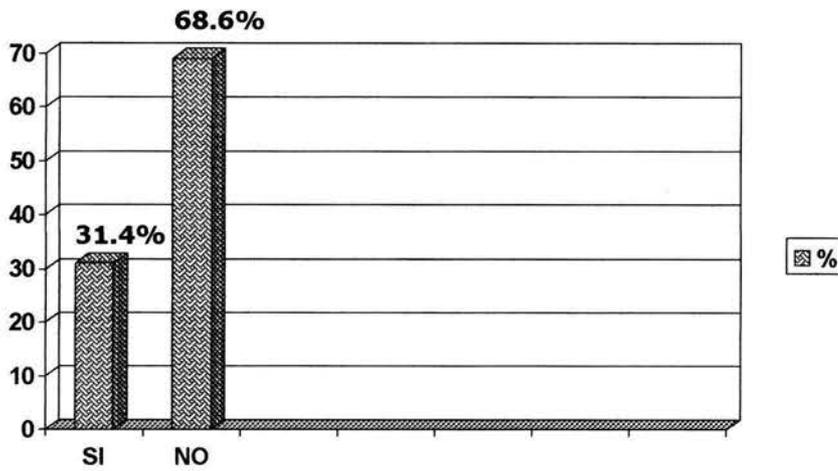
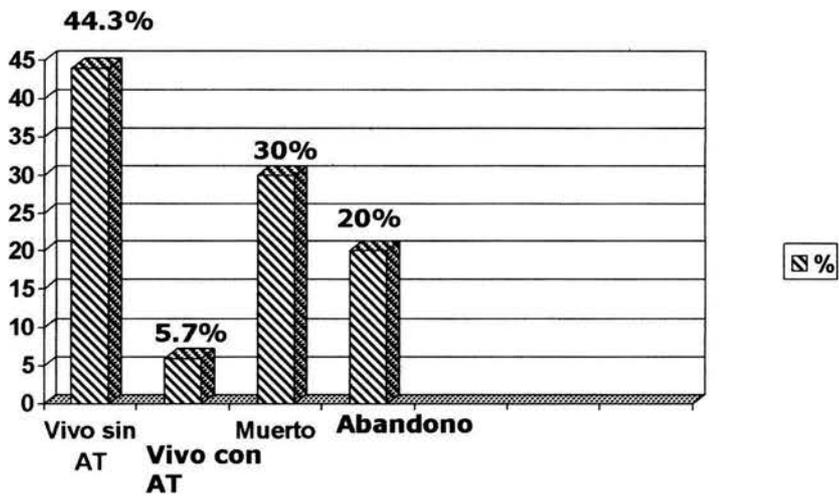


FIG. 12 ESTADO ACTUAL



El cálculo de la sobrevida global y libre de progresión se calculó a 1, 2 y 5 años, mediante el método actuarial, lo que a continuación se desglosa paso por paso tomándose en cuenta los meses de la entrada del paciente al estudio, los pacientes vivos los intervalos de tiempo, las muertes durante el intervalo y los abandonos vivos y pérdidas en el seguimiento. Se realizó el cálculo para todos los tumores y desglosado por localización y esquema de tratamiento, con sus respectivos intervalos de confianza y log rank para estimar diferencias entre pares de curvas de sobrevida por localización y esquema de tratamiento.

CALCULO DE CURVAS DE SOBREVIVENCIA MEDIANTE EL MÉTODO ACTUARIAL

SOBREVIVENCIA GLOBAL A 2, 5 Y 10 AÑOS

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo	Muertes en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	64	6	2
7-12	56	11	3
13-18	42	9	0
19-24	33	1	2
25-30	30	2	1
31-36	27	4	2
37-42	21	2	1
43-48	18	0	0
49-54	18	0	0
55-60	18	0	0
61-66	18	0	3
67-72	15	0	1
73-78	14	0	1
79-84	13	0	1
85-90	12	0	0
91-96	12	0	1
97-102	11	0	3
103-108	8	0	0
109-114	8	0	1
115-120	7	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte	Probabilidad de vivir	Probabilidad acumulada de vivir
0-6	$6 / 64 - (2/2) = 0.031$	0.96	0.96
7-12	$11 / 56 - (3/2) = 0.20$	0.79	0.75
13-18	$9 / 42 - (0/2) = 0.21$	0.78	0.58
19-24	$1 / 33 - (2/2) = 0.03$	0.96	0.56
25-30	$2 / 30 - (1/2) = 0.067$	0.93	0.52
31-36	$4 / 27 - (2/2) = 0.15$	0.84	0.44
37-42	$2 / 21 - (1/2) = 0.097$	0.90	0.39
43-48	$0 / 18 - (0/2) = 0$	1	0.39
49-54	$0 / 18 - (0/2) = 0$	1	0.39
55-60	$0 / 18 - (0/2) = 0$	1	0.39
61-66	$0 / 18 - (3/2) = 0$	1	0.39
67-72	$0 / 15 - (1/2) = 0$	1	0.39
73-78	$0 / 14 - (1/2) = 0$	1	0.39
79-84	$0 / 13 - (1/2) = 0$	1	0.39
85-90	$0 / 12 - (0/2) = 0$	1	0.39
91-96	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	0.39
97-102	$0 / 11 - (3/2) = 0$	1	0.39
103-108	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.39
109-114	$0 / 8 - (1/2) = 0$	1	0.39
115-120	$0 / 7 - (0/2) = 0$	1	0.39

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 2, 5 Y 10 AÑOS

Datos para análisis actuarial de muerte

A. Organización de datos de supervivencia

Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo	Progresiones en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	64	5	2
7-12	57	9	4
13-18	44	5	3
19-24	36	1	2
25-30	33	1	1
31-36	31	0	2
37-42	29	0	3
43-48	26	0	0
49-54	26	0	0
55-60	26	0	1
61-66	25	0	3
67-72	22	0	2
73-78	20	0	3
79-84	17	0	2
85-90	15	0	2
91-96	13	0	1
97-102	12	0	2
103-108	10	0	2
109-114	8	0	1
115-120	7	0	1

B. Cálculos Actuariales

Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Progresión	Probabilidad de no progresión	Probabilidad acumulada de no progresión
0-6	$5 / 64 - (2/2) = 0.079$	0.92	0.92
7-12	$9 / 57 - (4/2) = 0.16$	0.83	0.76
13-18	$5 / 44 - (3/2) = 0.11$	0.88	0.60
19-24	$1 / 36 - (2/2) = 0.028$	0.97	0.58
25-30	$1 / 33 - (1/2) = 0.003$	0.99	0.57
31-36	$0 / 31 - (2/2) = 0$	1	0.57
37-42	$0 / 29 - (3/2) = 0$	1	0.57
43-48	$0 / 26 - (0/2) = 0$	1	0.57
49-54	$0 / 26 - (0/2) = 0$	1	0.57
55-60	$0 / 26 - (1/2) = 0$	1	0.57
61-66	$0 / 25 - (3/2) = 0$	1	0.57
67-72	$0 / 22 - (2/2) = 0$	1	0.57
73-78	$0 / 20 - (3/2) = 0$	1	0.57
79-84	$0 / 17 - (2/2) = 0$	1	0.57
85-90	$0 / 15 - (2/2) = 0$	1	0.57
91-96	$0 / 13 - (1/2) = 0$	1	0.57
97-102	$0 / 12 - (2/2) = 0$	1	0.57
103-108	$0 / 10 - (2/2) = 0$	1	0.57
109-114	$0 / 8 - (1/2) = 0$	1	0.57
115-120	$0 / 7 - (1/2) = 0$	1	0.57

SOBREVIDA GLOBAL TUMORES DE TALLO A 2, 5 Y 10 AÑOS

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo	Muertes en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	29	4	2
7-12	23	8	3
13-18	12	6	2
19-24	4	0	0
25-30	4	1	0
31-36	3	0	0
37-42	3	0	0
43-48	3	0	0
49-54	3	0	0
55-60	3	0	0
61-66	3	0	0
67-72	3	0	1
73-78	2	0	1
79-84	1	0	0
85-90	1	0	0
91-96	1	0	0
97-102	1	0	0
103-108	1	0	0
109-114	1	0	0
115-120	1	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte	Probabilidad de vivir	Probabilidad acumulada de vivir
0-6	$4 / 29 - (2/2) = 0.14$	0.85	0.85
7-12	$8 / 23 - (3/2) = 0.37$	0.62	0.53
13-18	$6 / 12 - (2/2) = 0.54$	0.45	0.24
19-24	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.24
25-30	$1 / 4 - (0/2) = 0.25$	0.75	0.18
31-36	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.18
37-42	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.18
43-48	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.18
49-54	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.18
55-60	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.18
61-66	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.18
67-72	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.18
73-78	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	0.18
79-84	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.18
85-90	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.18
91-96	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.18
97-102	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.18
103-108	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.18
109-114	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.18
115-120	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.18

**SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORES DE TALLO
A 2, 5 Y 10 AÑOS**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo	Progresiones en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	29	6	2
7-12	21	9	1
13-18	11	9	0
19-24	2	1	0
25-30	1	1	0
31-36	0	0	0
37-42	0	0	0
43-48	0	0	0
49-54	0	0	0
55-60	0	0	0
61-66	0	0	0
67-72	0	0	0
73-78	0	0	0
79-84	0	0	0
85-90	0	0	0
91-96	0	0	0
97-102	0	0	0
103-108	0	0	0
109-114	0	0	0
115-120	0	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Progresión	Probabilidad de no progresión	Probabilidad acumulada de no progresión
0-6	$6 / 29 - (2/2) = 0.21$	0.78	0.78
7-12	$9 / 21 - (1/2) = 0.43$	0.56	0.43
13-18	$9 / 11 - (2/2) = 0.81$	0.18	0.07
19-24	$1 / 2 - (0/2) = 0.5$	0.50	0.03
25-30	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
31-36	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
37-42	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
43-48	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
49-54	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
55-60	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
61-66	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
67-72	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
73-78	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
79-84	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
85-90	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
91-96	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
97-102	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
103-108	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
109-114	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03
115-120	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.03

SOBREVIDA GLOBAL TUMORES DE OTRAS LOCALIZACIONES DIFERENTES AL TALLO A 2, 5 Y 10 AÑOS

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo	Muertes en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	32	1	0
7-12	31	1	1
13-18	29	0	1
19-24	28	0	1
25-30	27	0	1
31-36	26	0	2
37-42	24	0	3
43-48	21	0	0
49-54	21	0	0
55-60	21	0	0
61-66	21	0	3
67-72	18	0	2
73-78	16	0	2
79-84	14	0	2
85-90	12	0	2
91-96	10	0	0
97-102	10	0	3
103-108	7	0	1
109-114	6	0	1
115-120	5	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte	Probabilidad de vivir	Probabilidad acumulada de vivir
0-6	$1 / 32 - (0/2) = 0.03$	0.96	0.96
7-12	$1 / 31 - (1/2) = 0.03$	0.96	0.92
13-18	$0 / 29 - (1/2) = 0$	1	0.92
19-24	$0 / 28 - (1/2) = 0$	1	0.92
25-30	$0 / 27 - (1/2) = 0$	1	0.92
31-36	$0 / 26 - (2/2) = 0$	1	0.92
37-42	$0 / 24 - (3/2) = 0$	1	0.92
43-48	$0 / 21 - (0/2) = 0$	1	0.92
49-54	$0 / 21 - (0/2) = 0$	1	0.92
55-60	$0 / 21 - (0/2) = 0$	1	0.92
61-66	$0 / 21 - (3/2) = 0$	1	0.92
67-72	$0 / 18 - (2/2) = 0$	1	0.92
73-78	$0 / 16 - (2/2) = 0$	1	0.92
79-84	$0 / 14 - (2/2) = 0$	1	0.92
85-90	$0 / 12 - (2/2) = 0$	1	0.92
91-96	$0 / 10 - (0/2) = 0$	1	0.92
97-102	$0 / 10 - (3/2) = 0$	1	0.92
103-108	$0 / 7 - (1/2) = 0$	1	0.92
109-114	$0 / 6 - (1/2) = 0$	1	0.92
115-120	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.92

**SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORES DE TALLO
A 2, 5 Y 10 AÑOS**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo	Progresiones en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	32	2	0
7-12	30	1	3
13-18	27	3	0
19-24	24	1	1
25-30	22	1	1
31-36	20	4	2
37-42	14	2	1
43-48	11	0	0
49-54	11	0	0
55-60	11	0	0
61-66	11	0	3
67-72	8	0	1
73-78	7	0	1
79-84	6	0	1
85-90	5	0	0
91-96	5	0	1
97-102	5	0	2
103-108	3	0	0
109-114	3	0	0
115-120	3	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Progresión	Probabilidad de no progresión	Probabilidad acumulada de no progresión
0-6	$2 / 32 - (0/2) = 0.06$	0.93	0.93
7-12	$1 / 30 - (3/2) = 0.03$	0.96	0.89
13-18	$3 / 27 - (0/2) = 0.11$	0.88	0.79
19-24	$1 / 24 - (1/2) = 0.04$	0.95	0.75
25-30	$1 / 22 - (1/2) = 0.04$	0.95	0.71
31-36	$4 / 20 - (2/2) = 0.2$	0.78	0.56
37-42	$2 / 14 - (1/2) = 0.14$	0.85	0.47
43-48	$0 / 11 - (0/2) = 0$	1	0.47
49-54	$0 / 11 - (0/2) = 0$	1	0.47
55-60	$0 / 11 - (0/2) = 0$	1	0.47
61-66	$0 / 11 - (3/2) = 0$	1	0.47
67-72	$0 / 8 - (1/2) = 0$	1	0.47
73-78	$0 / 7 - (1/2) = 0$	1	0.47
79-84	$0 / 6 - (1/2) = 0$	1	0.47
85-90	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.47
91-96	$0 / 5 - (1/2) = 0$	1	0.47
97-102	$0 / 5 - (2/2) = 0$	1	0.47
103-108	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.47
109-114	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.47
115-120	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.47

SOBREVIDA GLOBAL TUMORES DE TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO A 2, 5 Y 10 AÑOS

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo	Muertes en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	16	1	0
7-12	14	1	1
13-18	12	0	0
19-24	12	0	1
25-30	11	0	0
31-36	11	0	1
37-42	10	0	2
43-48	8	0	0
49-54	8	0	0
55-60	8	0	0
61-66	8	0	2
67-72	6	0	2
73-78	4	0	0
79-84	4	0	1
85-90	3	0	1
91-96	2	0	0
97-102	2	0	1
103-108	1	0	0
109-114	1	0	0
115-120	1	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte	Probabilidad de vivir	Probabilidad acumulada de vivir
0-6	$1 / 15 - (0/2) = 0.06$	0.93	0.93
7-12	$1 / 14 - (1/2) = 0.07$	0.92	0.86
13-18	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	0.86
19-24	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	0.86
25-30	$0 / 11 - (0/2) = 0$	1	0.86
31-36	$0 / 11 - (1/2) = 0$	1	0.86
37-42	$0 / 10 - (2/2) = 0$	1	0.86
43-48	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.86
49-54	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.86
55-60	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.86
61-66	$0 / 8 - (2/2) = 0$	1	0.86
67-72	$0 / 6 - (2/2) = 0$	1	0.86
73-78	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.86
79-84	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.86
85-90	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.86
91-96	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.86
97-102	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	0.86
103-108	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.86
109-114	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.86
115-120	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.86

**SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORES DE TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA
ÓPTICO A 2, 5 Y 10 AÑOS**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo	Progresiones en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	16	2	0
7-12	14	1	1
13-18	12	1	0
19-24	11	0	1
25-30	10	0	0
31-36	10	2	1
37-42	7	1	1
43-48	5	0	0
49-54	5	0	0
55-60	5	0	0
61-66	5	0	2
67-72	3	0	1
73-78	2	0	0
79-84	2	0	0
85-90	2	0	0
91-96	2	0	0
97-102	2	0	0
103-108	2	0	0
109-114	2	0	0
115-120	2	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Progresión	Probabilidad de no progresión	Probabilidad acumulada de no progresión
0-6	$2 / 16 - (0/2) = 0.125$	0.87	0.87
7-12	$1 / 14 - (1/2) = 0.07$	0.92	0.80
13-18	$1 / 12 - (0/2) = 0.08$	0.91	0.73
19-24	$0 / 11 - (1/2) = 0$	1	0.73
25-30	$0 / 10 - (0/2) = 0$	1	0.73
31-36	$2 / 10 - (1/2) = 0.21$	0.78	0.57
37-42	$1 / 7 - (1/2) = 0.15$	0.75	0.42
43-48	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.42
49-54	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.42
55-60	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.42
61-66	$0 / 5 - (2/2) = 0$	1	0.42
67-72	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.42
73-78	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.42
79-84	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.42
85-90	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.42
91-96	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.42
97-102	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.42
103-108	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.42
109-114	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.42
115-120	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.42

SOBREVIDA GLOBAL TUMORES DE HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO 2, 5 Y 10 AÑOS

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo	Muertes en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	16	0	0
7-12	16	0	1
13-18	15	0	0
19-24	15	0	1
25-30	14	0	1
31-36	13	0	1
37-42	12	0	1
43-48	11	0	0
49-54	11	0	0
55-60	11	0	1
61-66	10	0	2
67-72	8	0	0
73-78	8	0	0
79-84	8	0	1
85-90	7	0	1
91-96	7	0	1
97-102	6	0	2
103-108	4	0	1
109-114	3	0	1
115-120	2	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte	Probabilidad de vivir	Probabilidad acumulada de vivir
0-6	$0 / 16 - (0/2) = 0$	1	1
7-12	$0 / 16 - (1/2) = 0$	1	1
13-18	$0 / 15 - (0/2) = 0$	1	1
19-24	$0 / 15 - (1/2) = 0$	1	1
25-30	$0 / 14 - (1/2) = 0$	1	1
31-36	$0 / 13 - (1/2) = 0$	1	1
37-42	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	1
43-48	$0 / 11 - (0/2) = 0$	1	1
49-54	$0 / 11 - (0/2) = 0$	1	1
55-60	$0 / 11 - (1/2) = 0$	1	1
61-66	$0 / 10 - (2/2) = 0$	1	1
67-72	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	1
73-78	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	1
79-84	$0 / 8 - (1/2) = 0$	1	1
85-90	$0 / 7 - (1/2) = 0$	1	1
91-96	$0 / 7 - (1/2) = 0$	1	1
97-102	$0 / 6 - (2/2) = 0$	1	1
103-108	$0 / 5 - (1/2) = 0$	1	1
109-114	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	1
115-120	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORES DE DE HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO 2, 5 Y 10 AÑOS

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo	Progresiones en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	18	0	0
7-12	18	1	1
13-18	16	2	0
19-24	14	0	1
25-30	13	0	1
31-36	12	1	1
37-42	10	1	0
43-48	9	0	0
49-54	9	0	0
55-60	9	0	0
61-66	9	0	1
67-72	8	0	0
73-78	8	0	0
79-84	8	0	1
85-90	7	0	0
91-96	7	0	1
97-102	6	0	2
103-108	4	0	0
109-114	4	0	1
115-120	3	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Progresión	Probabilidad de no progresión	Probabilidad acumulada de no progresión
0-6	$0 / 18 - (0/2) = 0$	1	1
6-12	$1 / 18 - (1/2) = 0.05$	0.94	0.94
13-18	$2 / 16 - (0/2) = 0.125$	0.87	0.82
19-24	$0 / 14 - (1/2) = 0$	1	0.82
25-30	$0 / 13 - (1/2) = 0$	1	0.82
31-36	$1 / 12 - (1/2) = 0.08$	0.91	0.74
37-42	$1 / 10 - (0/2) = 0.1$	0.9	0.66
43-48	$0 / 9 - (0/2) = 0$	1	0.66
49-54	$0 / 9 - (0/2) = 0$	1	0.66
55-60	$0 / 9 - (0/2) = 0$	1	0.66
61-66	$0 / 9 - (1/2) = 0$	1	0.66
67-72	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.66
73-78	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.66
79-84	$0 / 8 - (1/2) = 0$	1	0.66
85-90	$0 / 7 - (0/2) = 0$	1	0.66
91-96	$0 / 7 - (1/2) = 0$	1	0.66
97-102	$0 / 6 - (2/2) = 0$	1	0.66
103-108	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.66
109-114	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.66
115-120	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.66

SOBREVIDA GLOBAL A 2 Y 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON EL ESQUEMA CARBOPLATINO/ VINCRISTINA / FLUVASTATINA

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo	Muertes en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	19	3	1
7-12	15	5	2
13-18	8	1	2
19-24	5	0	1
25-30	4	0	1
31-36	3	0	1
37-42	2	0	2
43-48	0	0	0
49-54			
55-60			
61-66			
67-72			
73-78			
79-84			
85-90			
91-96			
97-102			
103-108			
109-114			
115-120			
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte	Probabilidad de vivir	Probabilidad acumulada de vivir
0-6	$3 / 19 - (1/2) = 0.16$	0.83	0.83
7-12	$5 / 15 - (2/2) = 0.35$	0.64	0.53
13-18	$2 / 8 - (2/2) = 0.28$	0.71	0.37
19-24	$0 / 5 - (1/2) = 0$	1	0.37
25-30	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.37
31-36	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.37
37-42	$0 / 2 - (2/2) = 0$	1	0.37
43-48	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.37
49-54			
55-60			
61-66			
67-72			
73-78			
79-84			
85-90			
91-96			
97-102			
103-108			
109-114			
115-120			

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 2 Y 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON EL ESQUEMA CARBOPLATINO/ VINCRISTINA / FLUVASTATINA

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo	Progresiones en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	19	5	1
7-12	13	4	1
13-18	8	2	1
19-24	5	0	1
25-30	4	0	1
31-36	3	0	1
37-42	2	0	1
43-48	1	0	0
49-54			
55-60			
61-66			
67-72			
73-78			
79-84			
85-90			
91-96			
97-102			
103-108			
109-114			
115-120			
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Progresión	Probabilidad de no progresión	Probabilidad acumulada de no progresión
0-6	$5 / 19 - (1/2) = 0.27$	0.72	0.72
6-12	$4 / 13 - (1/2) = 0.32$	0.68	0.48
13-18	$2/8 - (1/2) = 0.26$	0.73	0.35
19-24	$0 / 5 - (1/2) = 0$	1	0.35
25-30	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.35
31-36	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.35
37-42	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	0.35
43-48	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.35
49-54			
55-60			
61-66			
67-72			
73-78			
79-84			
85-90			
91-96			
97-102			
103-108			
109-114			
115-120			

**SOBREVIDA GLOBAL A 2, 5 Y 10 AÑOS TUMORES TRATADOS CON EL ESQUEMA BCNU/
PROCARBAZINA / VINCRISTINA**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo	Muertes en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	12	0	1
7-12	11	4	0
13-18	7	2	0
19-24	5	0	0
25-30	5	1	0
31-36	4	0	0
37-42	4	0	0
43-48	4	0	0
49-54	4	0	0
55-60	4	0	0
61-66	4	0	0
67-72	4	0	0
73-78	4	0	0
79-84	4	0	0
85-90	4	0	0
91-96	4	0	0
97-102	4	0	0
103-108	4	0	1
109-114	3	0	0
115-120	3	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte	Probabilidad de vivir	Probabilidad acumulada de vivir
0-6	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	1
7-12	$4 / 11 - (0/2) = 0.36$	0.63	0.63
13-18	$2 / 7 - (0/2) = 0.28$	0.28	0.17
19-24	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.17
25-30	$1 / 5 - (0/2) = 0.2$	0.8	0.13
31-36	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
37-42	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
43-48	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
49-54	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
55-60	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
61-66	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
67-72	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
73-78	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
79-84	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
85-90	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
91-96	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
97-102	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
103-108	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
109-114	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
115-120	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 2 Y 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON EL ESQUEMA BCNU/ PROCARBAZINA / VINCRISTINA

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo	Progresiones en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	4	0	0
7-12	4	0	0
13-18	4	2	0
19-24	2	0	1
25-30	1	0	0
31-36	1	0	0
37-42	1	0	0
43-48	1	0	0
49-54	1	0	0
55-60	1	0	0
61-66	1	0	0
67-72	1	0	1
73-78	0	0	0
79-84			
85-90			
91-96			
97-102			
103-108			
109-114			
115-120			
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Progresión	Probabilidad de no progresión	Probabilidad acumulada de no progresión
0-6	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	1
6-12	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	1
13-18	$2 / 4 - (0/2) = 0.5$	0.5	0.50
19-24	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	0.50
25-30	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.50
31-36	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.50
37-42	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.50
43-48	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.50
49-54	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.50
55-60	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.50
61-66	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.50
67-72	$0 / 1 - (1/2) = 0$	1	0.50
73-78			
79-84			
85-90			
91-96			
97-102			
103-108			
109-114			
115-120			

**SOBREVIDA GLOBAL A 2Y 5 Y 10 AÑOS TUMORES TRATADOS CON EL ESQUEMA
IFOSFAMIDA / CARBOPLATINO / ETOPOSÍDO**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo	Muertes en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	12	0	1
7-12	11	4	0
13-18	7	2	0
19-24	5	0	0
25-30	5	1	0
31-36	4	0	0
37-42	4	0	0
43-48	4	0	0
49-54	4	0	0
55-60	4	0	0
61-66	4	0	0
67-72	4	0	0
73-78	4	0	0
79-84	4	0	0
85-90	4	0	0
91-96	4	0	0
97-102	4	0	0
103-108	4	0	1
109-114	3	0	0
115-120	3	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte	Probabilidad de vivir	Probabilidad acumulada de vivir
0-6	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	1
7-12	$4 / 11 - (0/2) = 0.36$	0.63	0.63
13-18	$2 / 7 - (0/2) = 0.28$	0.28	0.17
19-24	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.17
25-30	$1 / 5 - (0/2) = 0.2$	0.8	0.13
31-36	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
37-42	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
43-48	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
49-54	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
55-60	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
61-66	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
67-72	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
73-78	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
79-84	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
85-90	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
91-96	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
97-102	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
103-108	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
109-114	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13
115-120	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.13

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 2 Y 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON EL ESQUEMA IFOSFAMIDA / CARBOPLATINO / ETOPOSÍDO

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo	Progresiones en el intervalo	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento
0-6	12	0	1
7-12	11	4	0
13-18	7	2	0
19-24	5	0	0
25-30	5	1	0
31-36	4	1	0
37-42	3	0	0
43-48	3	0	0
49-54	3	0	0
55-60	3	0	0
61-66			
67-72			
73-78			
79-84			
85-90			
91-96			
97-102			
103-108			
109-114			
115-120			
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Progresión	Probabilidad de no progresión	Probabilidad acumulada de no progresión
0-6	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	1
6-12	$4 / 11 - (0/2) = 0.36$	0.63	0.63
13-18	$2 / 7 - (0/2) = 0.28$	0.71	0.45
19-24	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.45
25-30	$1 / 5 - (0/2) = 0.2$	0.8	0.36
31-36	$1 / 4 - (0/2) = 0.25$	0.75	0.27
37-42	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.27
43-48	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.27
49-54	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.27
55-60	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.27
61-66			
67-72			
73-78			
79-84			
85-90			
91-96			
97-102			
103-108			
109-114			
115-120			

CÁLCULO DE LOGRANK PARA CURVAS DE SOBREVIVENCIA GLOBAL PARA TUMORES DE TALLO CEREBRAL VERSUS OTRAS LOCALIZACIONES

Meses del fracaso	No. de pacientes en riesgo			No. de pérdidas observadas			No. de pérdidas esperadas		
	Tallo	Otras localizaciones	Total	Tallo	Otras localizaciones	Total	Tallo	Otras localizaciones	Total
1	29	32	61	2	0	2	0.95	1.05	2
3	27	32	59	3	0	3	1.37	1.63	3
4	24	32	56	1	1	2	0.86	1.14	2
7	23	31	54	2	0	2	0.85	1.15	2
8	21	31	52	4	1	5	2.02	2.98	5
9	17	30	47	1	0	1	0.36	0.64	1
10	16	30	46	3	1	4	1.39	2.61	4
12	13	29	42	1	1	2	0.62	1.38	2
13	12	28	40	2	0	2	0.6	1.4	2
14	10	28	38	0	1	1	0.26	0.74	1
16	10	27	37	1	0	1	0.27	0.73	1
17	9	27	36	3	0	3	0.75	2.25	3
18	6	27	33	1	0	1	0.18	0.82	1
21	5	27	32	0	1	1	0.16	0.84	1
23	5	26	31	0	1	1	0.16	0.84	1
27	5	25	30	0	1	0	0.16	0.84	1
28	5	24	29	1	0	1	0.17	0.83	1
31	4	24	28	0	1	1	0.14	0.86	1
34	4	23	27	0	1	1	0.15	0.85	1
37	4	22	26	0	2	2	0.30	1.70	2
38	4	20	24	0	1	1	0.17	0.83	1
55	4	19	23	0	1	1	0.17	0.83	1
62	4	18	22	0	1	1	0.18	0.82	1
64	4	17	21	0	2	2	0.38	1.62	2
66	4	15	19	0	1	1	0.21	0.79	1
68	4	14	18	0	1	1	0.22	0.78	1
72	4	13	17	1	1	2	0.47	1.53	2
77	3	12	15	1	0	1	0.2	0.8	1
79	2	12	14	0	1	1	0.14	0.86	1
83	2	11	13	0	1	1	0.15	0.85	1
89	2	10	12	0	1	1	0.17	0.83	1
92	2	9	11	0	1	1	0.18	0.82	1
98	2	8	10	0	1	1	0.2	0.8	1
101	2	7	9	0	1	1	0.22	0.78	1
102	2	6	8	0	1	1	0.25	0.75	1
105	2	5	7	0	1	1	0.29	0.71	1
112	2	4	6	0	1	1	0.33	0.67	1
119	2	3	5	0	1	1	0.4	0.6	1
Total				27	30	57	16.05	40.95	57

$$X^2 = \frac{(\# \text{ pérd gpo1} - \# \text{ total fracasos esperados gpo1})^2}{\# \text{ total fracasos esperados gpo1}} + \frac{(\# \text{ pérd gpo2} - \# \text{ total fracasos esperados gpo2})^2}{\# \text{ total fracasos esperados gpo2}}$$

$$= \frac{(27 - 16.05)^2}{16.05} + \frac{(30 - 40.95)^2}{40.95} = 7.47 + 2.93 = 10.4 \text{ (p}<0.01)$$

Al consultar la distribución de ji cuadrada con un grado de libertad en las tablas correspondientes se observa que el área arriba de 10.4 es menor a 0.01, por lo tanto se concluye que existe diferencia estadísticamente significativa en las distribuciones de los tiempos de sobrevida global de aquellos pacientes con astrocitomas de bajo grado de tallo cerebral, en comparación con aquellos pacientes con astrocitomas de bajo grado en otras localizaciones.

**CÁLCULO DE LOGRANK PARA CURVAS DE SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN PARA
TUMORES DE TALLO CEREBRAL
VERSUS OTRAS LOCALIZACIONES**

Meses del fracaso	No. de pacientes en riesgo			No. de pérdidas observadas			No. de pérdidas esperadas		
	Tallo	Otras localizaciones	Total	Tallo	Otras localizaciones	Total	Tallo	Otras localizaciones	Total
1	29	34	63	2	0	2	0.92	1.08	2
2	27	34	61	1	0	1	0.44	0.56	1
3	26	34	60	3	0	3	1.3	1.7	3
4	23	34	57	2	1	3	1.21	1.79	3
6	21	33	54	0	1	1	0.39	0.61	1
7	21	32	53	2	0	2	0.79	1.21	2
8	19	32	51	4	1	5	1.86	3.14	5
9	15	31	46	1	0	1	0.33	0.67	1
10	14	31	45	2	2	4	1.24	2.76	4
12	12	29	41	1	1	2	0.59	1.41	2
13	11	28	39	3	1	4	1.13	2.87	4
15	8	27	35	0	1	1	0.23	0.77	1
16	8	26	34	3	0	3	0.71	2.29	3
18	5	26	31	1	0	1	0.16	0.84	1
21	4	26	30	0	1	1	0.13	0.87	1
23	4	25	29	0	1	1	0.14	0.86	1
24	4	24	28	1	0	1	0.14	0.86	1
27	3	24	27	0	2	2	0.22	1.78	2
28	3	22	25	1	0	1	0.12	0.88	1
31	2	22	24	0	3	3	0.25	2.75	3
33	2	19	21	0	1	1	0.1	0.9	1
34	2	18	20	0	1	1	0.1	0.9	1
36	2	17	19	0	1	1	0.11	0.89	1
37	2	16	18	0	2	2	0.22	1.78	2
39	2	14	16	0	1	1	0.13	0.87	1
62	2	13	15	0	1	1	0.13	0.87	1
64	2	12	14	0	2	2	0.29	1.71	2
72	2	10	12	0	1	1	0.17	0.83	1
77	2	9	11	1	0	1	0.18	0.82	1
83	1	9	10	0	1	1	0.1	0.9	1
85	1	8	9	0	1	1	0.11	0.89	1
92	1	7	8	0	1	1	0.13	0.87	1
98	1	6	7	0	1	1	0.14	0.86	1
101	1	5	6	0	1	1	0.17	0.83	1
102	1	4	5	0	1	1	0.2	0.8	1
112	1	3	4	0	1	1	0.25	0.75	1
Total				28	32	60	14.83	45.17	60

$$X^2 = \frac{(\# \text{ pérd gpo1} - \# \text{ total fracasos esperados gpo1})^2}{\# \text{ total fracasos esperados gpo1}} + \frac{(\# \text{ pérd gpo2} - \# \text{ total fracasos esperados gpo2})^2}{\# \text{ total fracasos esperados gpo2}}$$

$$= \frac{(28 - 14.83)^2}{14.83} + \frac{(32 - 45.17)^2}{45.17} = 11.70 + 3.84 = 15.54 \text{ (p} < 0.05 \text{)}$$

Al consultar la distribución de ji cuadrada con un grado de libertad en las tablas correspondientes se observa que el área arriba de 15.54 es menor a 0.05, por lo tanto se concluye que existe diferencia estadísticamente significativa en las distribuciones de los tiempos de sobrevida libre de progresión de aquellos pacientes con astrocitomas de bajo grado de tallo cerebral, en comparación con aquellos pacientes con astrocitomas de bajo grado en otras localizaciones.

Se encontró mediante el método actuarial que la sobrevida global a 2 años para todos los tumores fue del 58% con una sobrevida libre de progresión del 56% (IC95% 43-62 y 41-66, respectivamente) (FIGURA 13).

Sin embargo, de acuerdo a lo esperado la sobrevida global de los tumores localizados en el tallo cerebral a 2 años fue del 24% (IC95% 14-32), y la sobrevida libre de progresión de apenas un 3% (IC95% 1-11) (FIGURA 14), con lo que se observó que en el periodo de los 24 meses después del diagnóstico más del 75% de los pacientes fallecieron y casi el 100% desarrollaron progresión tumoral.

En contraste, aquellos tumores que se localizaban en otros sitios anatómicos diferentes al tallo cerebral (tálamo, hipotálamo, quiasma óptico, hemisferios cerebrales y cerebelo) tuvieron una sobrevida global y libre de progresión a 2 años de 92 y 75%, respectivamente (IC95% 75-97 y 62-88) (FIGURA 15).

El log rank calculado para las curvas de sobrevida global y libre de progresión para estimar la diferencia de los tumores localizados en el tallo y aquellos en otras localizaciones diferentes al tallo resultó en una $p < 0.01$ y < 0.05 , respectivamente, consideradas estadísticamente significativas (FIGURAS 16 y 17).

El grupo de tumores localizados en otras sitios diferentes al tallo se dividió en los tumores de tálamo, hipotálamo y quiasma óptico por un lado y los de hemisferios cerebrales y cerebelo por otra parte. En relación a los tumores localizados en tálamo, hipotálamo y quiasma óptico la sobrevida global a 2 años fue del 86% (IC95% 72-92) y la sobrevida libre de progresión del 73% (IC95% 60-83) (FIGURA 18), mientras que para los tumores localizados en hemisferios

cerebrales y cerebelo la sobrevida global a 2 años fue del 100% (IC95% 88-100) y la sobrevida libre de progresión del 82% (IC95% 70-89) (FIGURA 19).

Al compararse las curvas de sobrevida global de los tumores localizados en tallo cerebral versus aquellos localizados en tálamo, hipotálamo y quiasma óptico, además de aquellos localizados en hemisferios cerebrales y cerebelo, el log rank demostró que existe una notoria diferencia estadística, confiriéndole el peor pronóstico a los primeros y el mejor a los últimos. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las sobrevividas global y libre de progresión entre los tumores de tálamo, hipotálamo y quiasma óptico con los de hemisferios cerebrales y cerebelo en los primeros 2 años a partir del diagnóstico ($p > 0.05$ y > 0.10 , respectivamente) (FIGURAS 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y 27)

Al evaluarse el periodo de 5 años posterior al diagnóstico se encontró que la sobrevida global de todos los tumores a 5 años fue del 57% (IC95% 39-68) y la sobrevida libre de progresión del 39% (IC95% 22-48) (FIGURA 28).

Nuevamente, y de acuerdo a lo esperado, la sobrevida global a 5 años de los tumores del tallo cerebral fue la más baja en comparación con las otras localizaciones con un pobre 18% (IC95% 3-28), mientras que la libre de progresión fue de apenas un 3% (IC95% 1-13) (FIGURA 29) Aquí llamó la atención que ambas curvas alcanzaron una meseta a partir del mes 30 posterior al tratamiento, que como se podrá apreciar después, se mantiene hasta 10 años después, lo cual quiere decir que hasta el mes 30 fallece más del 80% de los pacientes y casi todos pueden presentar recaída hasta ese momento.

En contraste los tumores situados en otras localizaciones diferentes al tallo cerebral tuvieron una sobrevida global a 5 años de un 92% (IC95% 69-96%), con

una sobrevida libre de progresión del 47% (IC95% 39-56), lo cual demuestra que aunque la sobrevida global es excelente, más del 50% de los pacientes tienen el riesgo de presentar una recaída (FIGURA 30).

Al compararse las curvas a 5 años de los tumores del tallo con los de otras localizaciones se encontró una diferencia estadísticamente significativa tanto en la sobrevida global (Log Rank $p < 0.01$), como en la libre de progresión (Log Rank $p < 0.05$) (FIGURA 32).

Así mismo se encontró que los tumores localizados en tálamo, hipotálamo y quiasma óptico mantienen una buena sobrevida global a 5 años de un 86% (IC95% 72-93), presentándose una meseta alrededor de los 12 meses posteriores al diagnóstico, sin embargo la sobrevida libre de progresión de un 42% (IC95% 28-53%) traduce que casi el 60% de pacientes de este grupo está en riesgo de presentar una recaída (FIGURA 33). Por otro lado aquellos tumores de localización hemisférica y cerebelar mantienen un 100% de sobrevida global a 5 años, con un 66% de sobrevida libre de progresión (IC95% 48-73), lo que significa que a pesar de que el 100% de los pacientes de este grupo sobrevive, más de una tercera parte tiene el riesgo de recaída. (FIGURA 34).

Al hacerse la comparación de los tumores localizados en el tallo cerebral con los del tálamo, hipotálamo y quiasma óptico, y a su vez con los tumores hemisféricos y cerebelares, se encontró nuevamente una diferencia estadísticamente significativa mediante la prueba de log rank ya que la sobrevida global es mejor para estos últimos y peor para los del primer grupo. Sin embargo no hubo diferencia entre el segundo y tercer grupos con una $p > 0.05$. (FIGURAS 35, 36, 37 y 38). Sin embargo al comparar las curvas de sobrevida libre de

progresión se encontró diferencia entre los tres grupos, incluso entre el grupo de tumores de tálamo, hipotálamo y quiasma óptico con el de los tumores hemisféricos y cerebelares (Log Rank $p < 0.05$), lo que demuestra que a 5 años prácticamente todos los tumores de tallo tienen el riesgo de recaer, los de tálamo, hipotálamo y quiasma óptico tienen un riesgo intermedio, pero que aún es muy elevado, y los de hemisferios y cerebelo tienen el menor riesgo. (FIGURAS 39, 40, 41, 42).

Al analizar la sobrevida a 10 años de todos los tumores se encontró una sobrevida global del 57% (IC95% 42-70), con una sobrevida libre de progresión del 39% (IC95% 25-43%), presentándose las mesetas de las curvas en los meses 30 y 42, respectivamente. (FIGURA 43). En los casos de los tumores del tallo cerebral y en otras localizaciones las sobrevividas se mantuvieron sin cambios, posterior a haber alcanzado sus mesetas, habiéndose encontrado diferencia en todas las curvas mediante la prueba de log rank. (FIGURAS 43, 44, 45, 46). De la misma forma las curvas de sobrevida a 10 años para los grupos de tumores de tálamo, hipotálamo y quiasma óptico, así como los hemisféricos y cerebelares, se mantuvieron sin descenso, después de aparición de las mesetas (FIGURAS 47 y 48). Los tumores de tallo tuvieron la peor sobrevida y la sobrevida libre de progresión fue mejor en los tumores localizados en hemisferios cerebrales y cerebelo, con un elevado riesgo de recaída en los de tálamo, hipotálamo y quiasma óptico (FIGURAS 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56).

La evaluación de los diferentes esquemas de tratamiento y su impacto en la sobrevida, reveló que todavía hay mucho por hacer para mejorar el pronóstico de estos pacientes. A 2 años la sobrevida global para el grupo de pacientes tratados

con el esquema de quimioterapia de Carboplatino/Vincristina/Fluvestatina (CBO/VCR/FLU) fue de un 37% (IC95% 18-40) con una sobrevida libre de progresión del 35% (IC95% 16-43) (FIGURA 57). Para el grupo que recibió BCNU/Procarbazina/Vincristina (BCNU/PCZ/VCR) la sobrevida global fue del 17% (IC95% 12-29), mientras que la libre de progresión del 45% (IC95% 37-52) (FIGURA 58). El grupo que recibió Ifosfamida/Carboplatino/VP16 (ICE) tuvo una sobrevida global del 50% (IC95% 11-82), lo cual no puede sustentarse, ya que este grupo tuvo un muy reducido número de pacientes, con una sobrevida libre de progresión del 17% (IC95% 8-37). (FIGURA 59).

Al compararse los 3 esquemas de tratamiento la sobrevida a 2 años fue aparentemente mejor con el esquema de ICE, sin embargo al compararse todas las curvas, el esquema de quimioterapia con CBO/VCR/FLU, mostró una diferencia estadísticamente significativa con los otros esquemas mediante la prueba de log rank, superando a los otros dos (FIGURAS 60, 61, 62, 63).

El análisis a 5 años demostró que con el esquema de CBO/VCR/FLU se presenta una meseta alrededor del mes 20 de tratamiento tanto en la sobrevida global, como en la libre de progresión manteniéndose las mismas sobrevidas que a los 2 años (FIGURA 64). El grupo de tratamiento con BCNU/PCZ/VCR presentó una disminución en la sobrevida global al 13% y en la libre de enfermedad al 27% (FIGURA 65), mientras que el grupo que recibió ICE mantuvo la misma sobrevida global del 50%, con una disminución mínima de la sobrevida libre de progresión al 13%. (FIGURA 66). Por otra parte se demostró nuevamente una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global en el grupo de pacientes

tratados con CBO/VCR/FLU, sin embargo la sobrevida libre de progresión fue muy similar en los 3 grupos de tratamiento(FIGURAS 67, 68, 69. 70, 71, 72, 73 Y 74).

FIG. 13 SOBREVIDA A 2 AÑOS

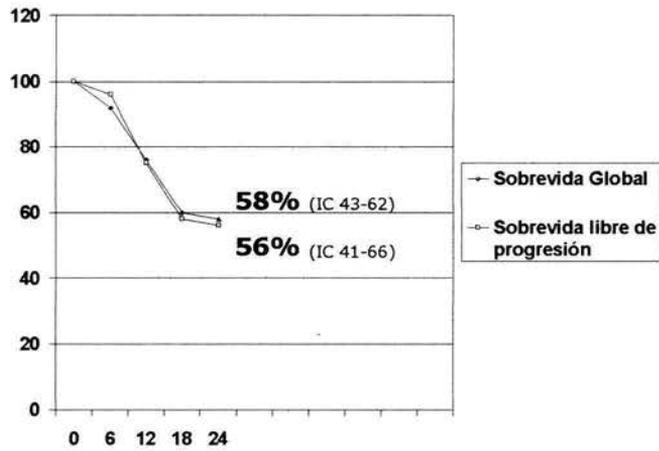
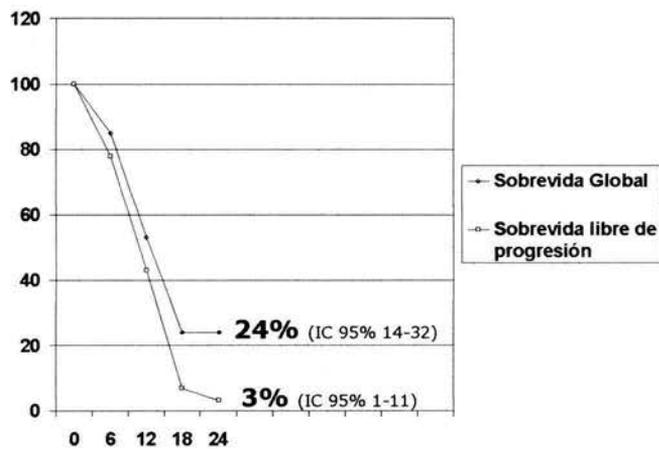
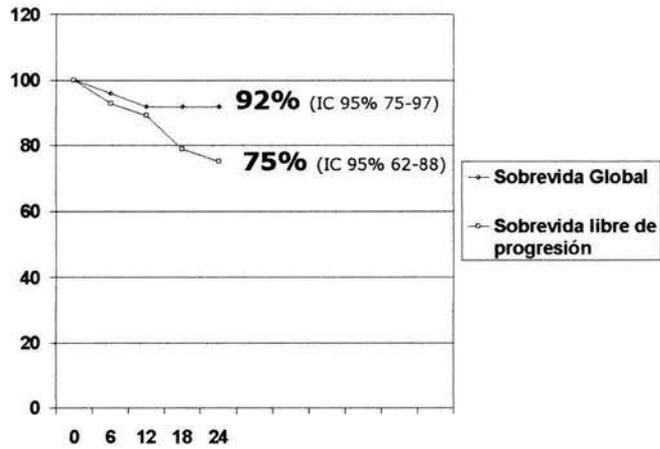


FIG. 14 SOBREVIDA A 2 AÑOS
TUMORES DE TALLO CEREBRAL



**FIG. 15 SOBREVIDA A 2 AÑOS
OTRAS LOCALIZACIONES
DIFERENTES AL TALLO CEREBRAL**



**FIG 16. SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS
TALLO VERSUS OTRAS LOCALIZACIONES**

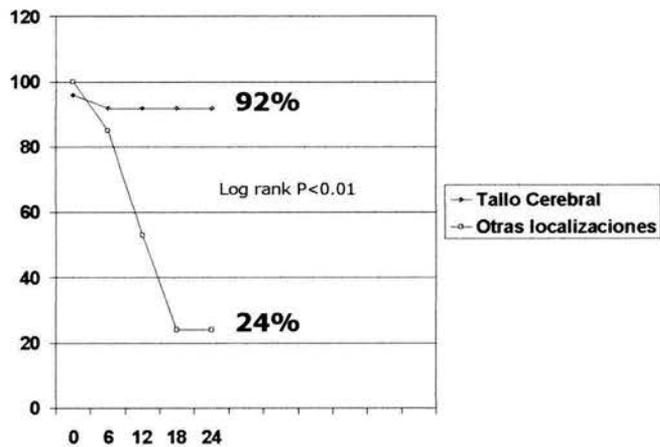


FIG. 17 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 2 AÑOS TALLO VERSUS OTRAS LOCALIZACIONES

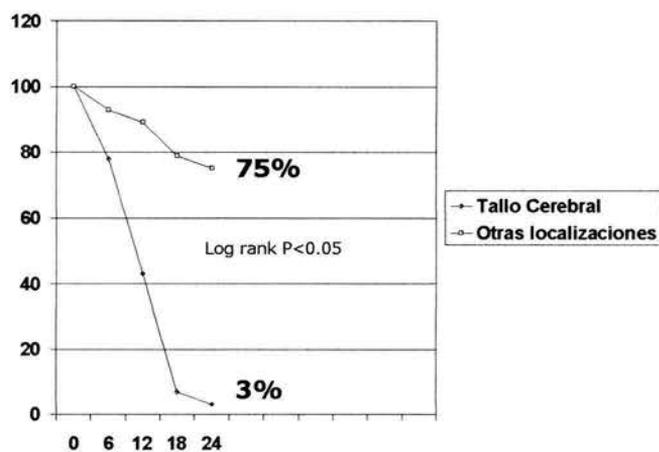


FIG. 18 SOBREVIDA A 2 AÑOS TUMORES DE TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO

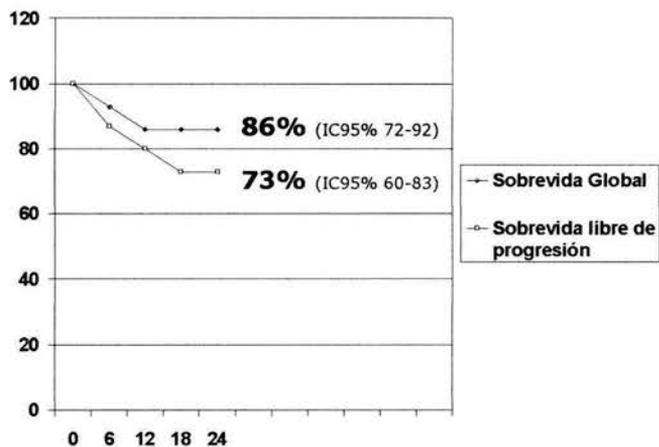


FIG. 19 SOBREVIDA A 2 AÑOS TUMORES DE HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

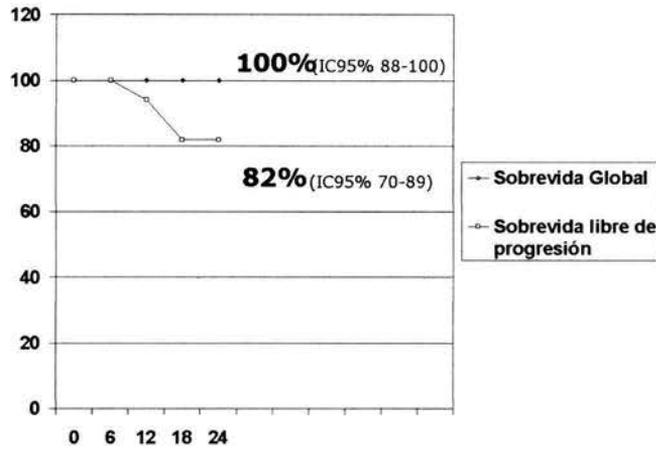
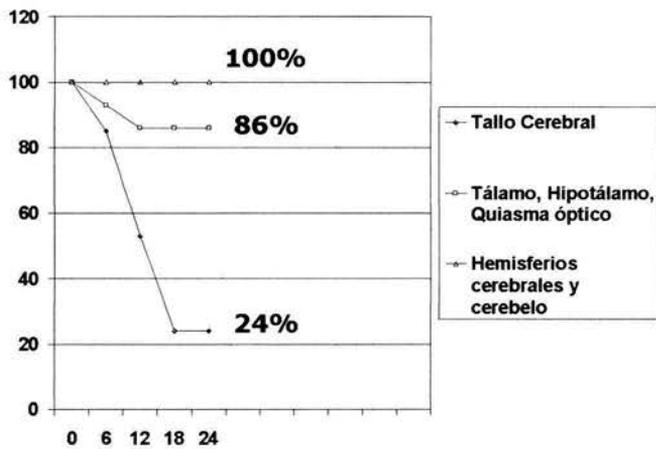
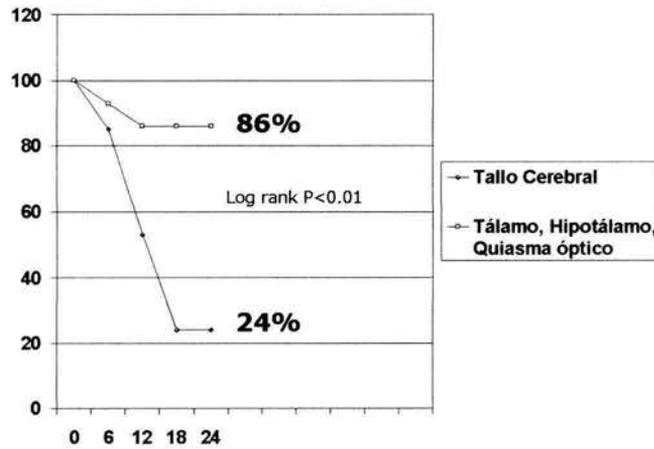


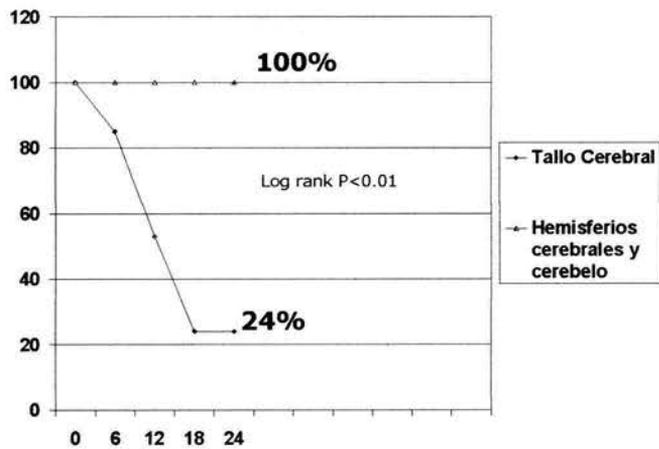
FIG. 20 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS



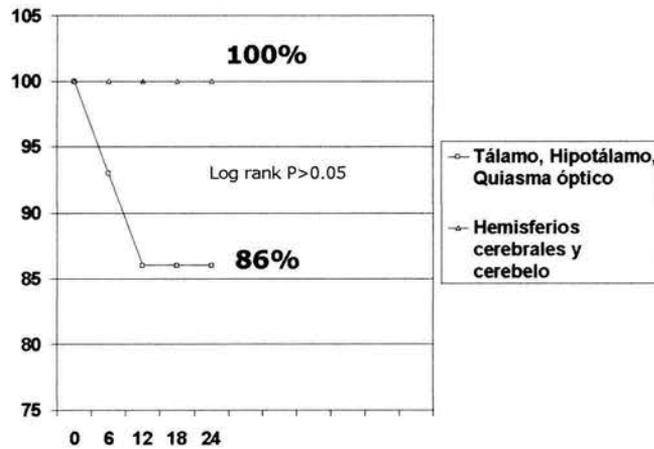
**FIG. 21 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS
TUMORES TALLO VERSUS TÁLAMO, HIPOTÁLAMO
Y QUIASMA ÓPTICO**



**FIG. 22 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS
TUMORES TALLO VERSUS HEMISFERIOS
CEREBRALES Y CEREBELO**



**FIG. 23 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS
TUMORES TÁLAMO, HIPOTÁLAMO
Y QUIASMA ÓPTICO VERSUS HEMISFERIOS
CEREBRALES Y CEREBELO**



**FIG.24 SOBREVIDA LIBRE DE
PROGRESIÓN A 2 AÑOS**

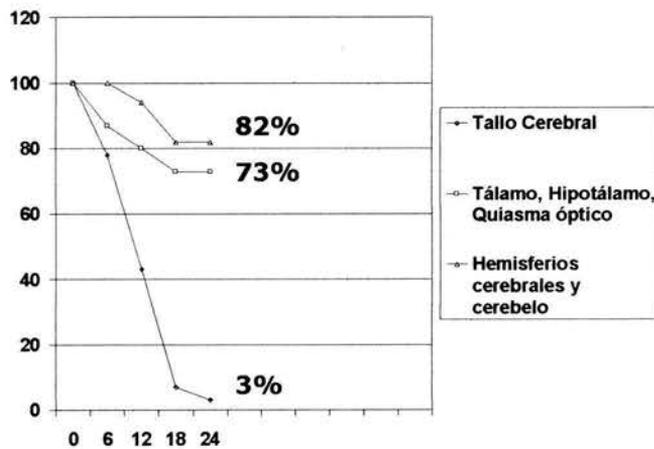


FIG. 25 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 2 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO

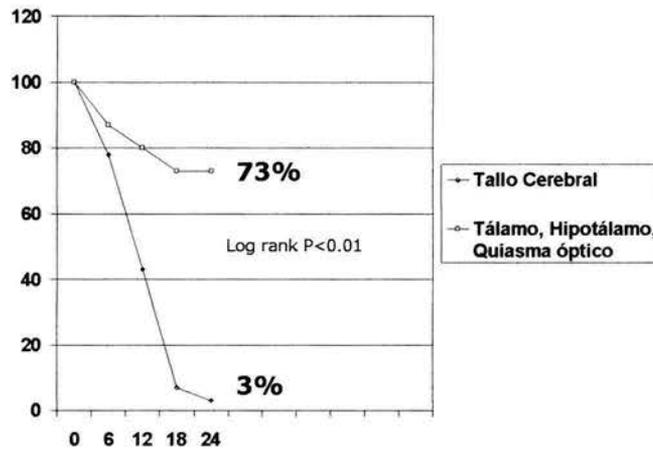


FIG. 26 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 2 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

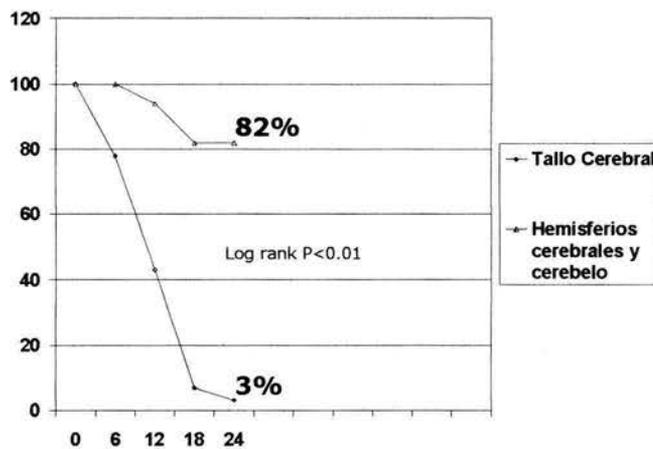


FIG. 27 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 2 AÑOS TUMORES TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

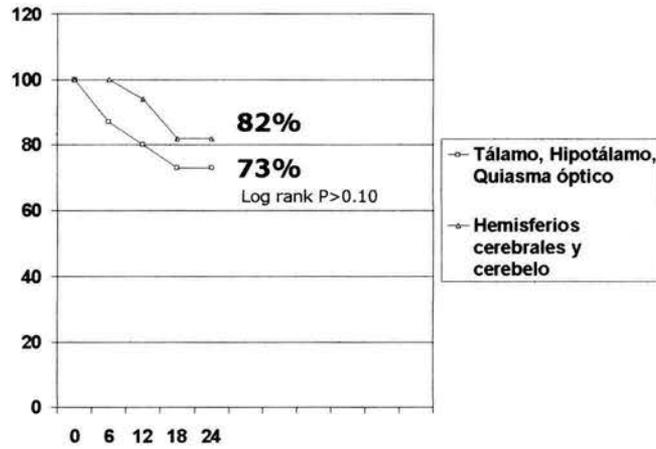
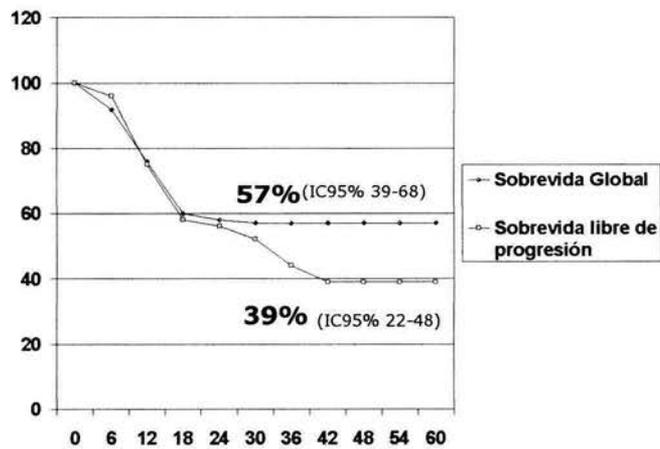
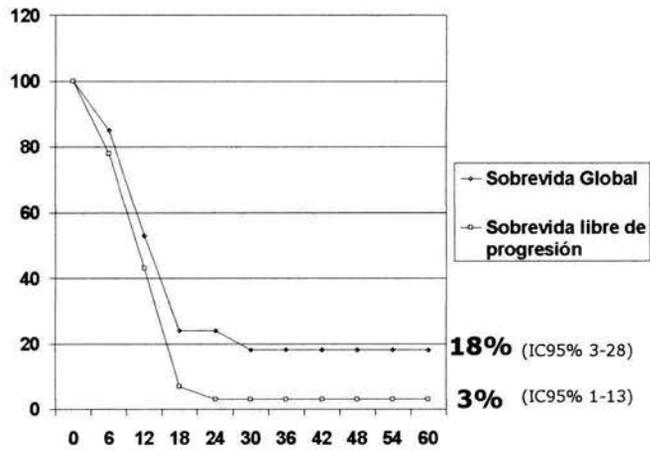


FIG. 28 SOBREVIDA A 5 AÑOS



**FIG. 29 SOBREVIDA A 5 AÑOS
TUMORES DE TALLO CEREBRAL**



**FIG. 30 SOBREVIDA A 5 AÑOS
OTRAS LOCALIZACIONES
DIFERENTES AL TALLO CEREBRAL**

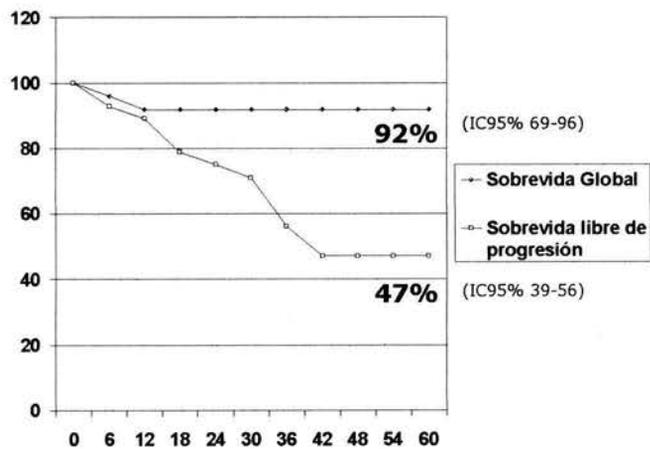


FIG. 31 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS TALLO VERSUS OTRAS LOCALIZACIONES

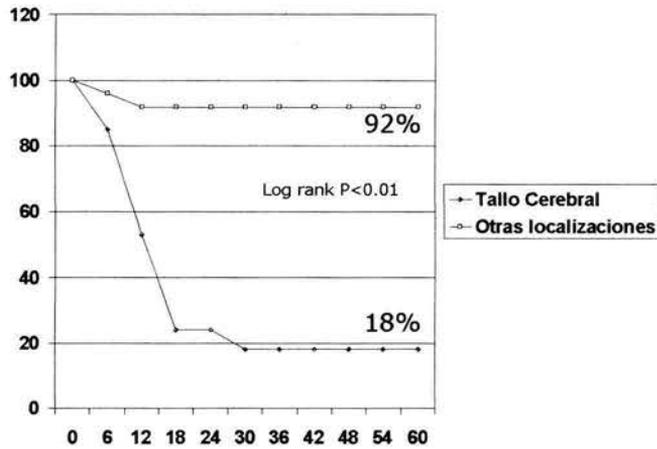


FIG. 32 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 5 AÑOS TALLO VERSUS OTRAS LOCALIZACIONES

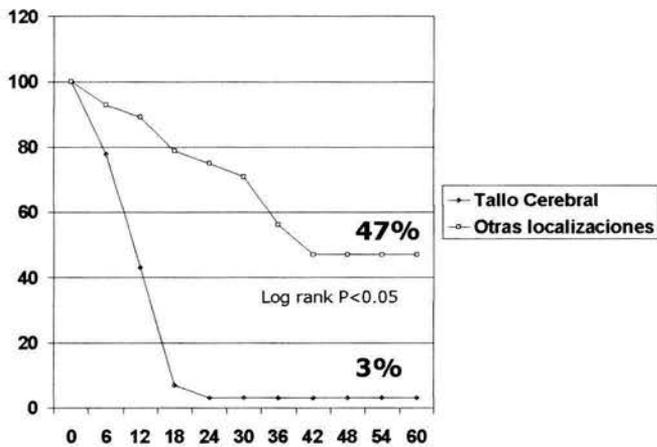


FIG. 33 SOBREVIDA A 5 AÑOS TUMORES DE TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO

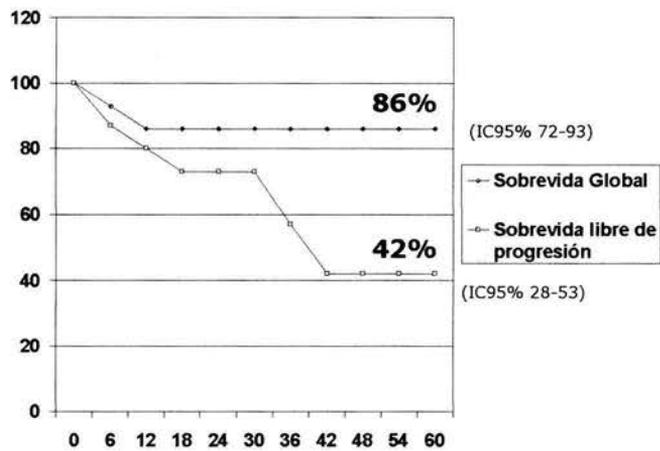


FIG. 34 SOBREVIDA A 5 AÑOS TUMORES DE HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

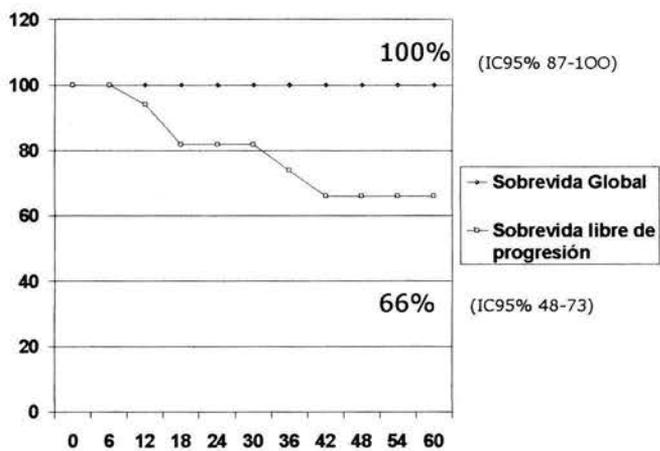


FIG. 35 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS

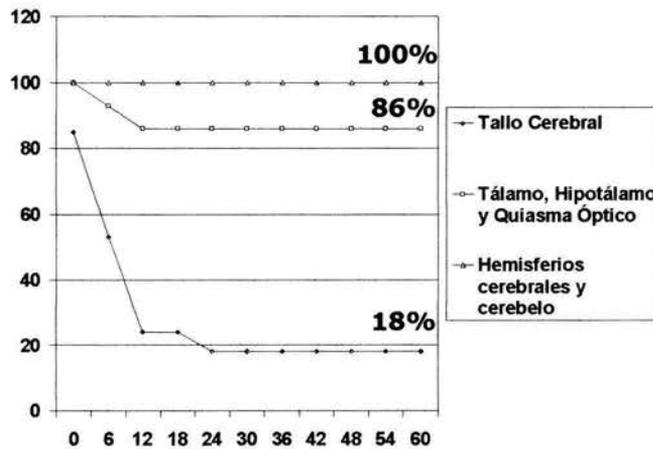


FIG. 36 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO

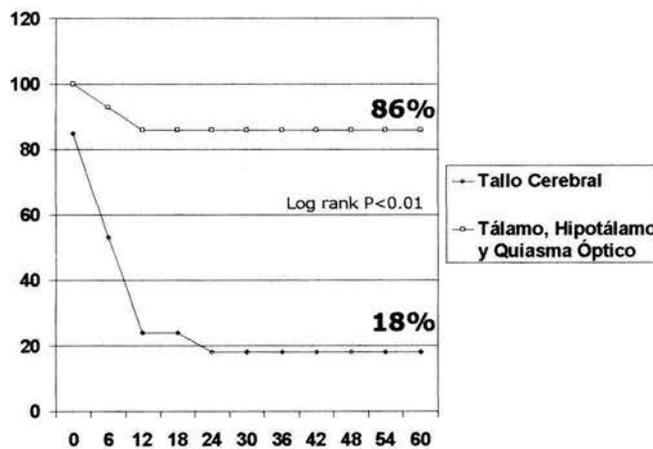


FIG. 37 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

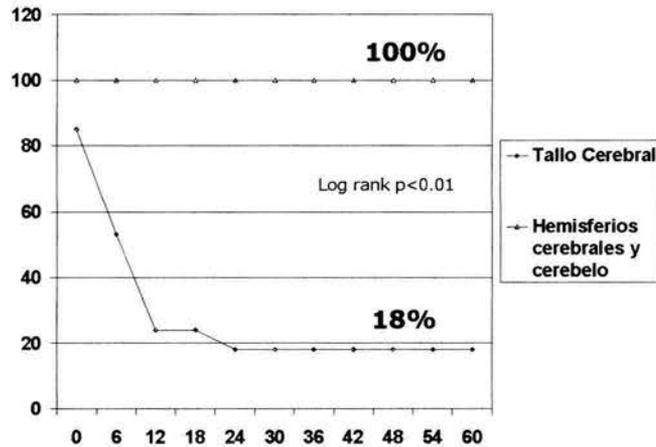


FIG. 38 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS TUMORES TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

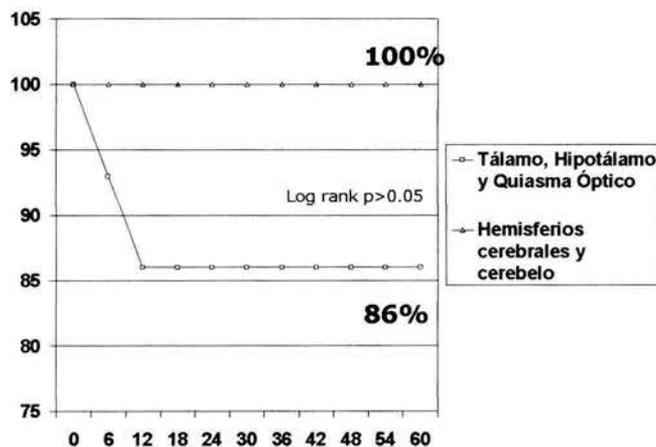


FIG. 39 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN 5 AÑOS

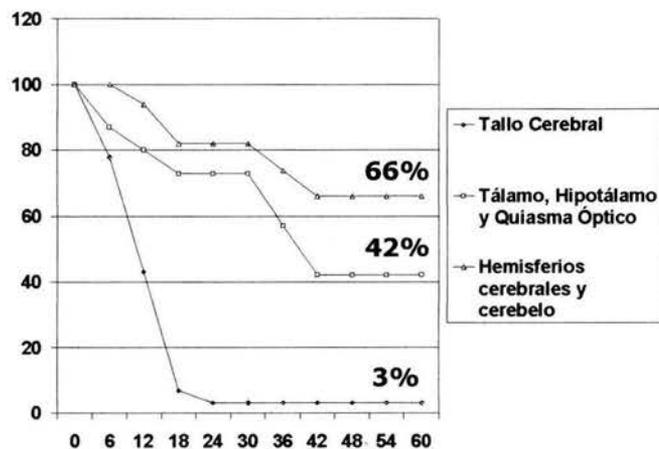


FIG. 40 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 5 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO

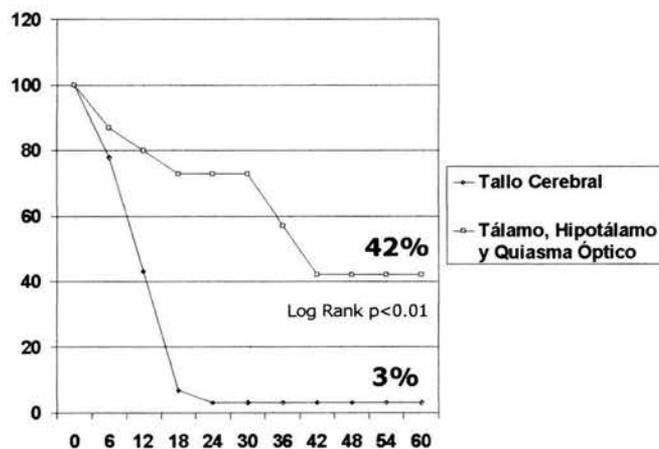


FIG. 41 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 5 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

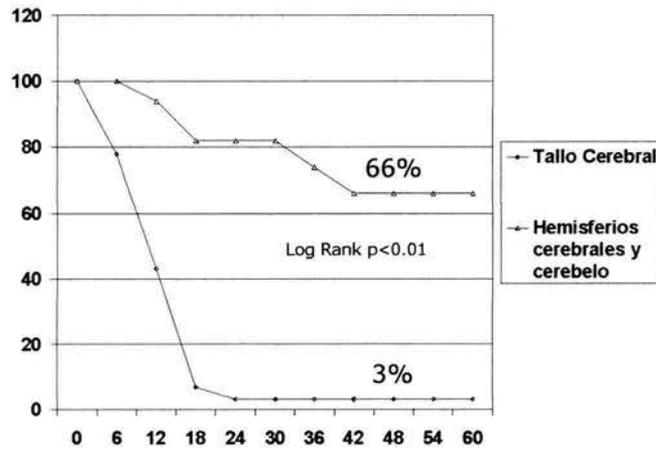


FIG. 42 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 5 AÑOS TUMORES TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

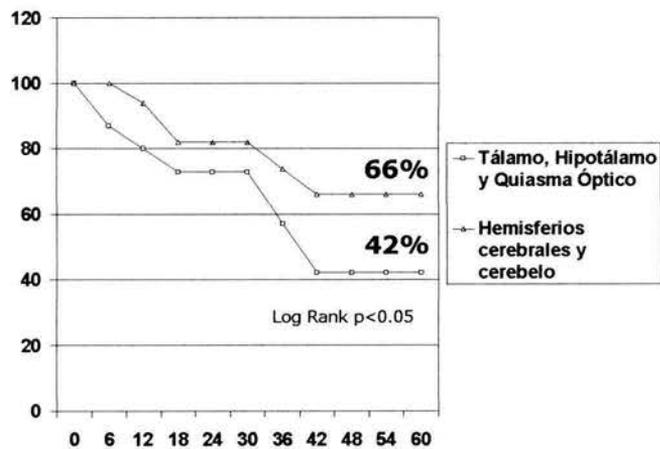


FIG. 43 SOBREVIDA A 10 AÑOS

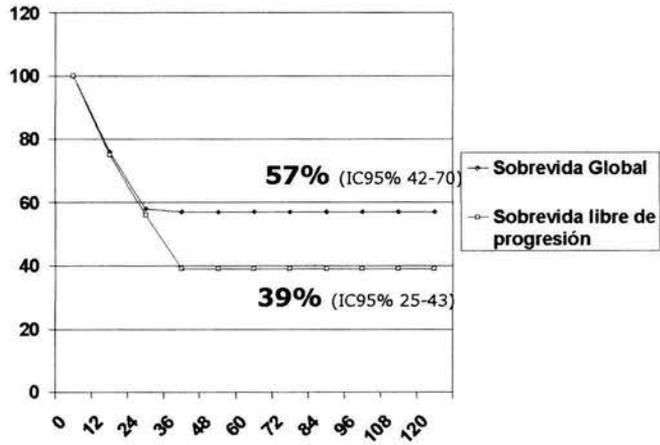


FIG. 44 SOBREVIDA A 10 AÑOS TUMORES DE TALLO CEREBRAL

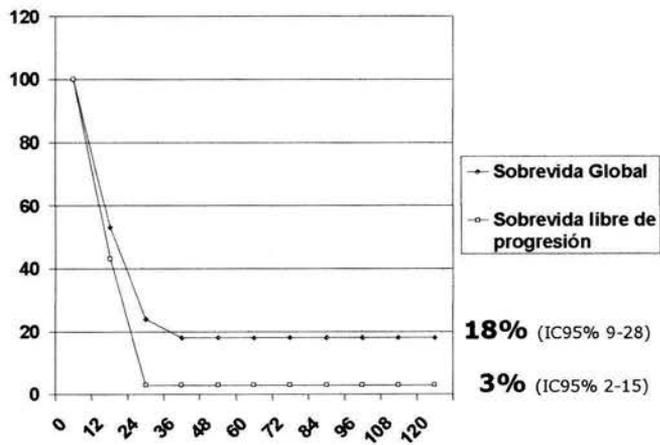


FIG. 45 SOBREVIDA A 10 AÑOS OTRAS LOCALIZACIONES DIFERENTES AL TALLO CEREBRAL

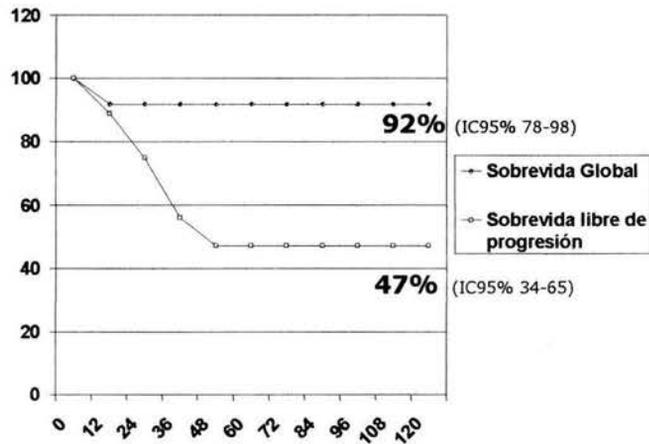


FIG. 46 SOBREVIDA A 10 AÑOS TALLO VERSUS OTRAS LOCALIZACIONES

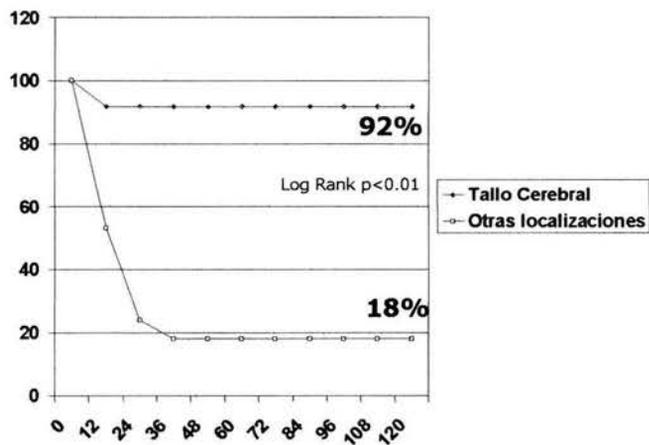


FIG. 47 SOBREVIDA A 10 AÑOS TUMORES DE TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO

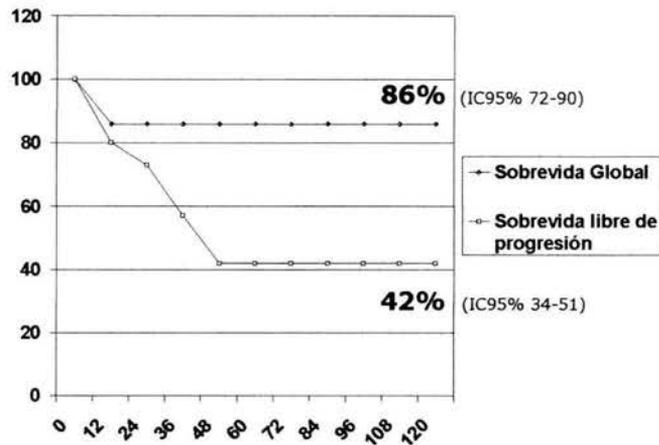
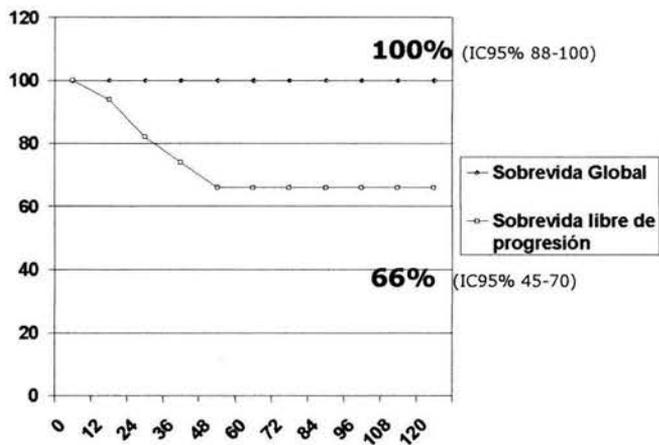


FIG. 48 SOBREVIDA A 10 AÑOS TUMORES DE HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO



11. Gajjar A, Sanford RA, Heideman R, Jenkins JJ, Walter A, Li Y, Langston JW, Muhlbaauer M, Boyett JM, Kun LE. Low-Grade astrocytomas: A decade of Experience at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2792-2799.
12. Kernohan JW, Marbon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meett Mayo Clinic* 1949; 24: 71-5.
13. Janny P, Cure H, Mohr M, Hjeldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, et al. Low Grade Supratentorial Astrocytomas. Management and Prognostic Factors. *Cancer* 1994; 73(7): 1937-45.
14. Loiseau H, Dartigues JF, Cohadon F. Low-grade astrocytomas: Prognosis factors and elements of management. *Surg Neurol* 1995; 44: 224-227.
15. Forsyth PA, Shaw EG, Scheihauer BW. Supratentorial pilocytic astrocytoma. A clinicopathologic, prognostic and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer* 1993; 72: 1335-1342
16. Laws P, Taylor WF, Clifton MB. Neurosurgical management of low grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J neurosurg* 1984; 61: 665-673.
17. Packer RJ, Vezina G. Pediatric glial neoplasms including brain stem gliomas. *Sem Oncol* 1994; 21: 260-272.
18. Palma L, Guidetti B. Cystic pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1985; 62:811-815.
19. Sanford RA, Kun LE, Langston JW. Pitfalls in the management of low grade gliomas, in Marlin AE (ed) *Concepts in Pediatric neurosurgery*. Basel, Switzerland, karger, 1991, pp133-149.

FIG. 49 SOBREVIDA GLOBAL A 10 AÑOS

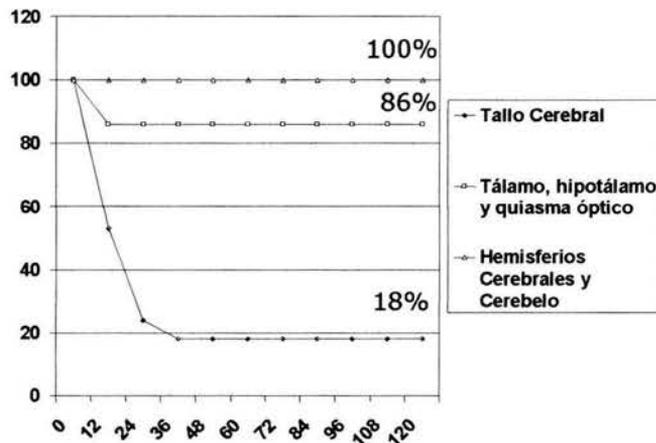


FIG. 50 SOBREVIDA GLOBAL A 10 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO

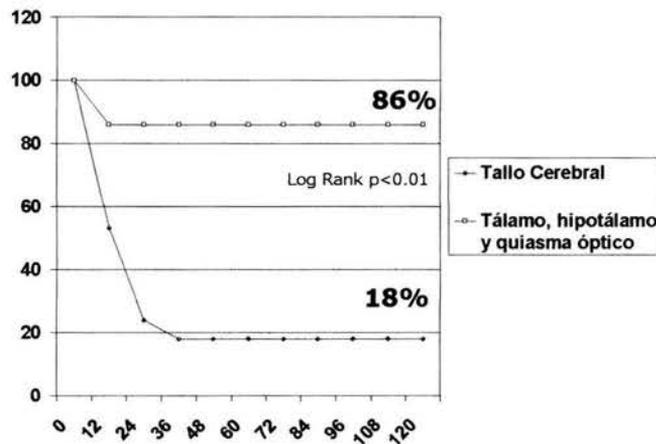


FIG. 51 SOBREVIDA GLOBAL A 10 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

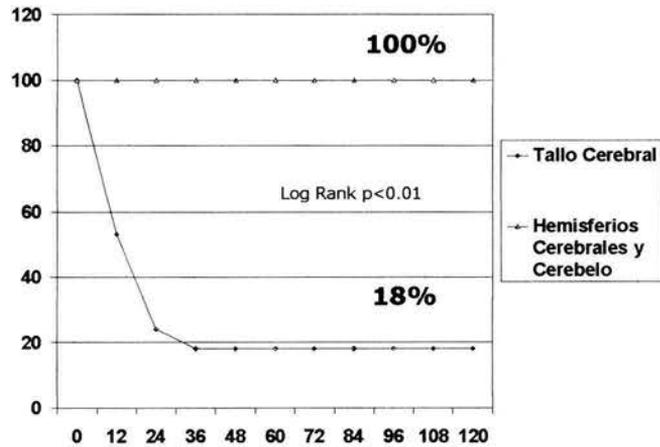


FIG. 52 SOBREVIDA GLOBAL A 10 AÑOS TUMORES TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

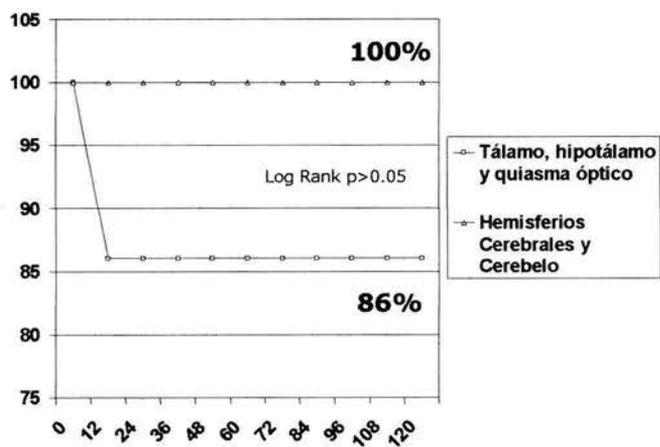


FIG. 53 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 10 AÑOS

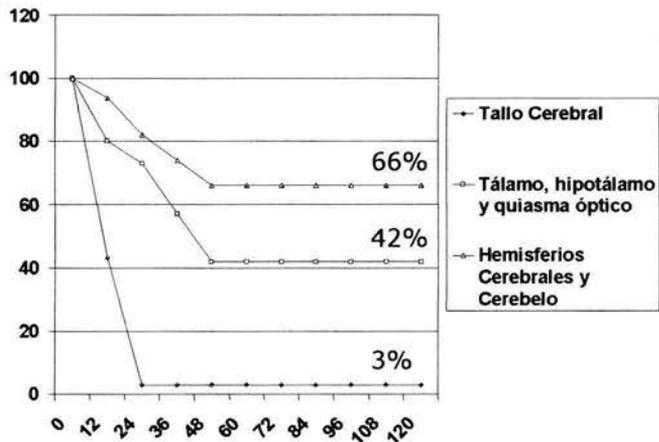


FIG. 54 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 10 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO

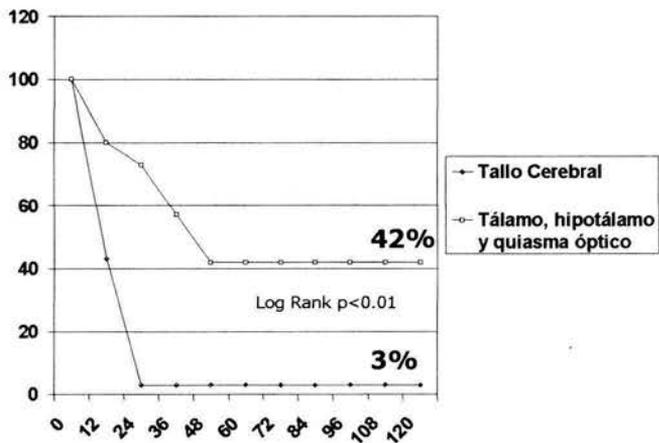


FIG. 55 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 10 AÑOS TUMORES TALLO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

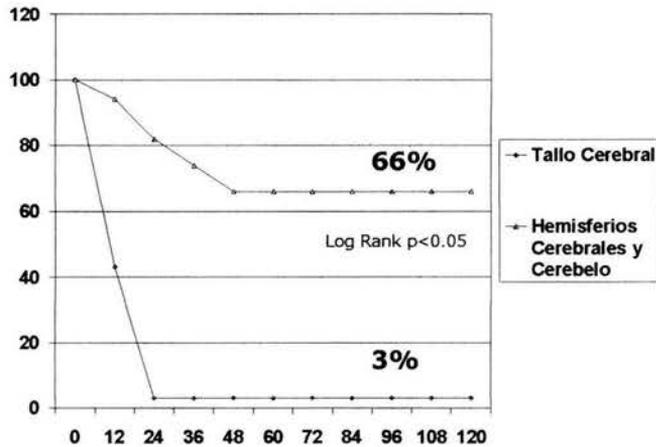


FIG. 56 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 10 AÑOS TUMORES TÁLAMO, HIPOTÁLAMO Y QUIASMA ÓPTICO VERSUS HEMISFERIOS CEREBRALES Y CEREBELO

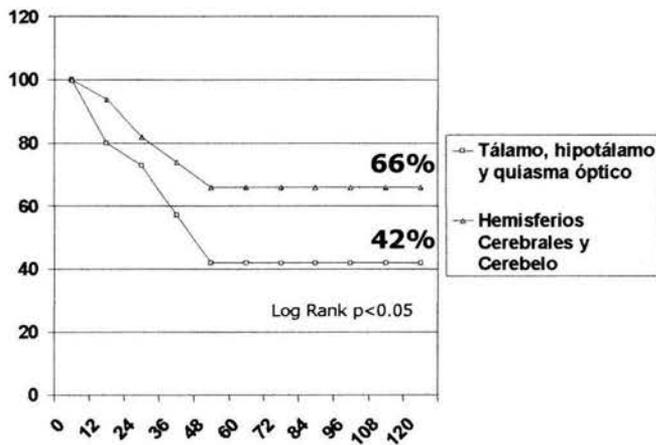


FIG. 57 SOBREVIDA A 2 AÑOS TUMORES TRATADOS CON CARBOPLATINO / VINCRISTINA / FLUVASTATINA

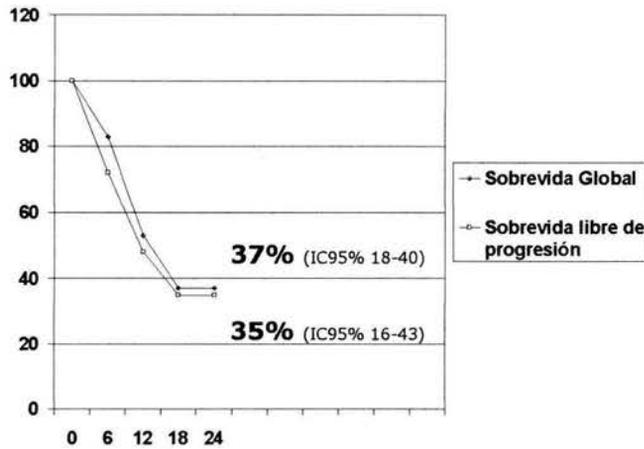


FIG. 58 SOBREVIDA A 2 AÑOS TUMORES TRATADOS CON BCNU / PROCARBAZINA / VINCRISTINA

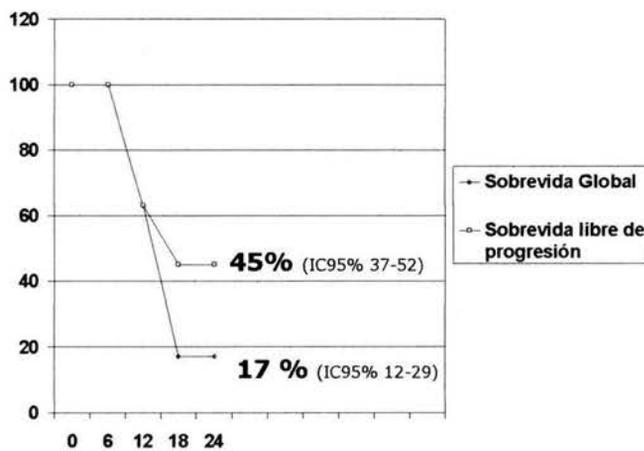


FIG. 59 SOBREVIDA A 2 AÑOS TUMORES TRATADOS CON IFOSFAMIDA / CARBOPLATINO / ETOPOSÍDO

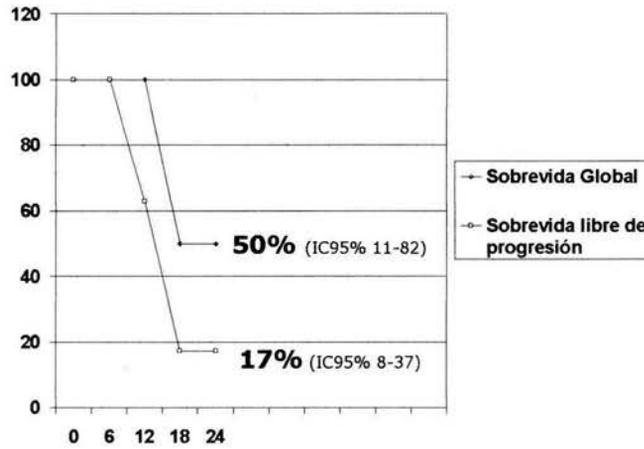


FIG. 60 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS TUMORES TRATADOS CON 3 ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

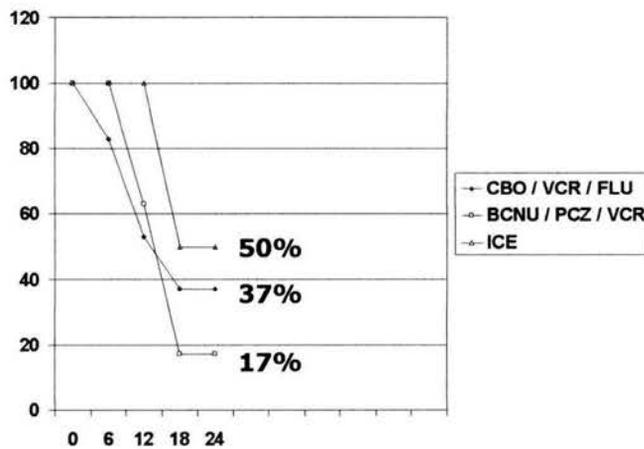


FIG. 61 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS TUMORES TRATADOS CON CBO/VCR/FLU VERSUS BCNU/PCZ/ VCR

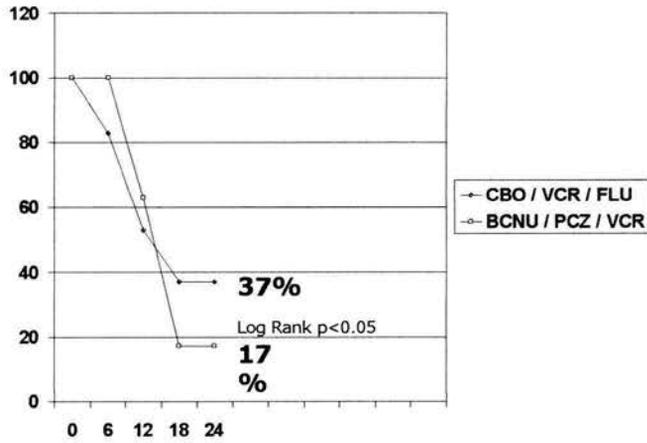


FIG. 62 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS TUMORES TRATADOS CON CBO/VCR/FLU VERSUS ICE

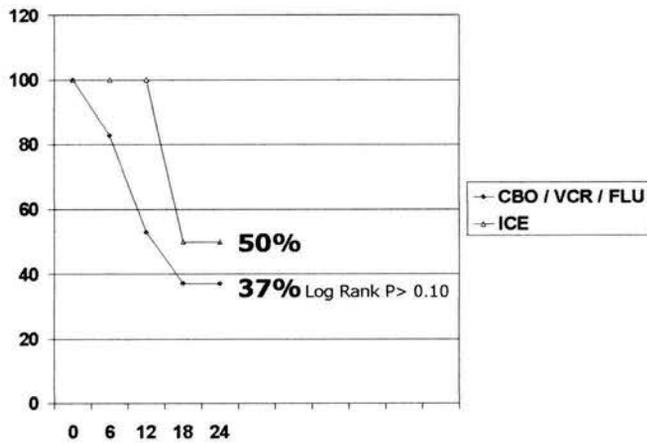


FIG. 63 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS TUMORES TRATADOS CON ICE VERSUS BCNU/PCZ/ VCR

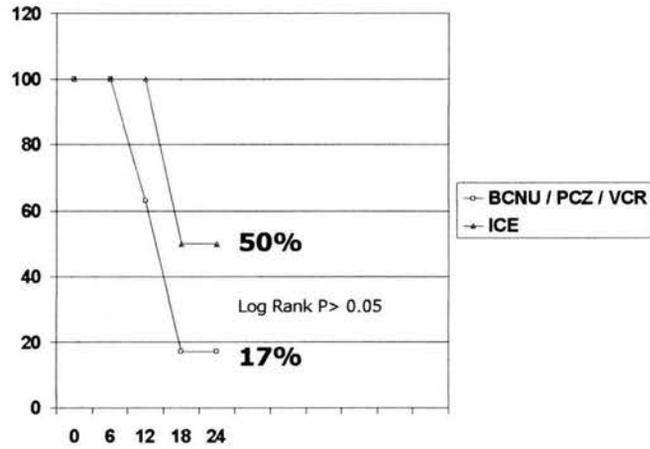


FIG. 64 SOBREVIDA A 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON CARBOPLATINO / VINCRISTINA / FLUVASTATINA

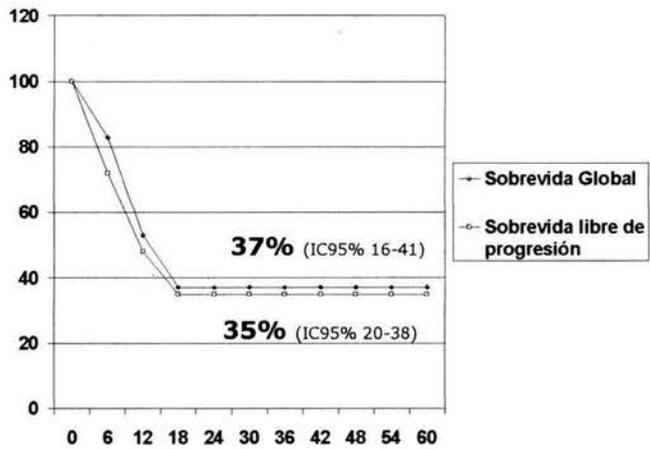


FIG. 65 SOBREVIDA A 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON BCNU / PROCARBAZINA / VINCRISTINA

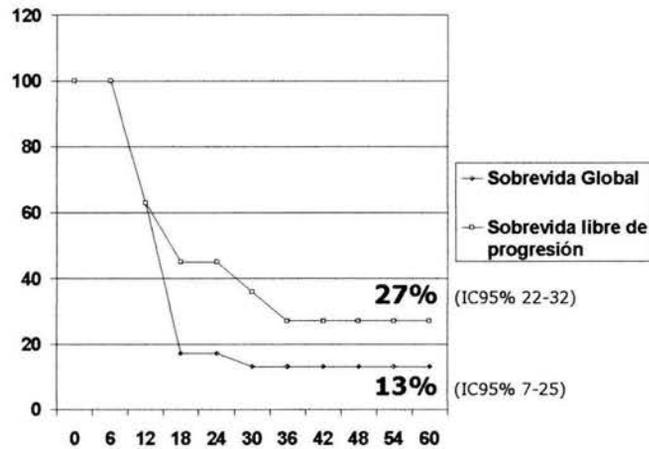


FIG. 66 SOBREVIDA A 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON IFOSFAMIDA / CARBOPLATINO / ETOPÓSIDO

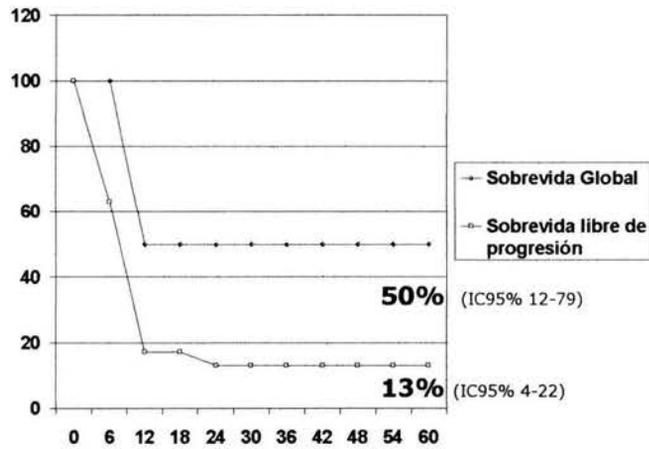


FIG. 67 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON 3 ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

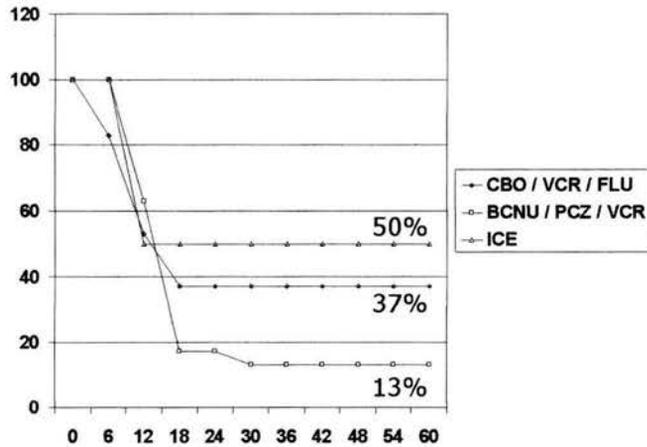


FIG. 68 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON CBO/VCR/FLU VERSUS BCNU/PCZ/ VCR

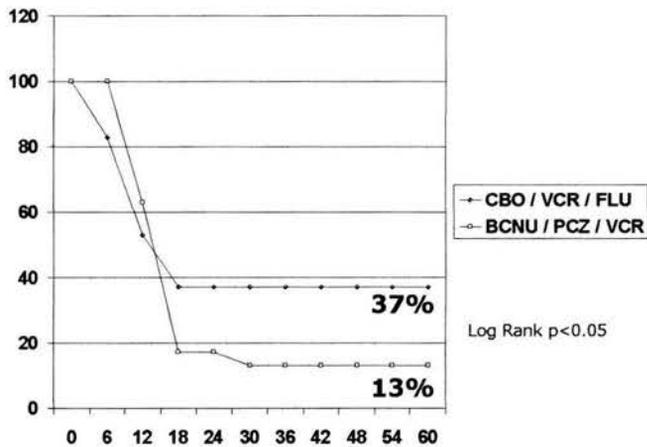


FIG. 69 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON CBO/VCR/FLU VERSUS ICE

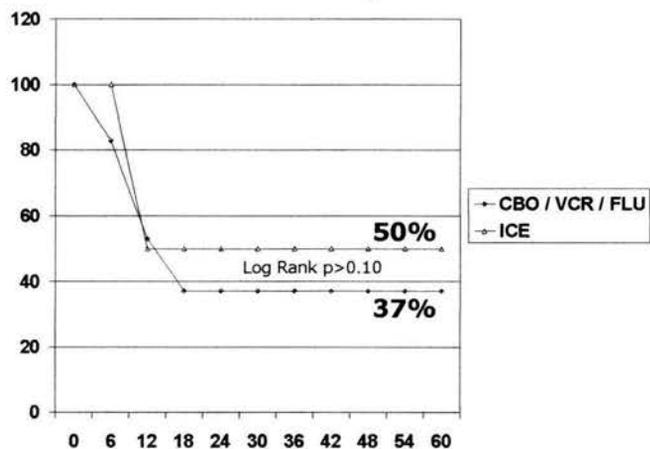


FIG. 70 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON ICE VERSUS BCNU/PCZ/ VCR

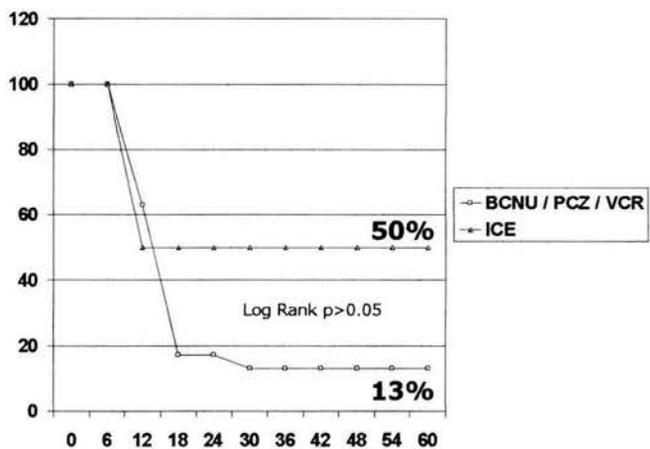


FIG. 71 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 5 AÑOS
TUMORES TRATADOS CON 3 ESQUEMAS DE
QUIMIOTERAPIA

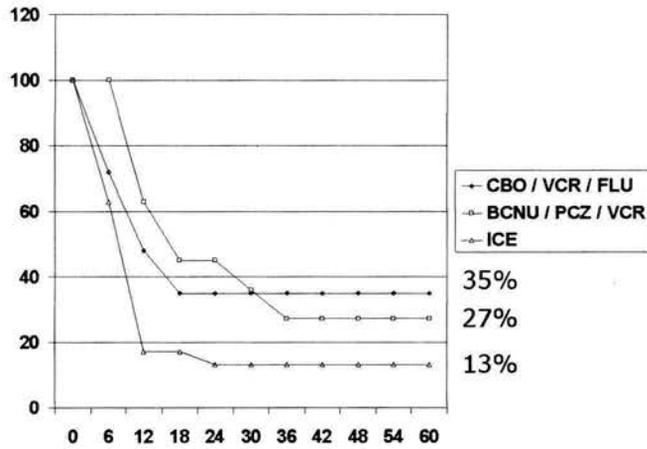


FIG. 72 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 5 AÑOS
TUMORES TRATADOS CON CBO/VCR/FLU
VERSUS BCNU/PCZ/ VCR

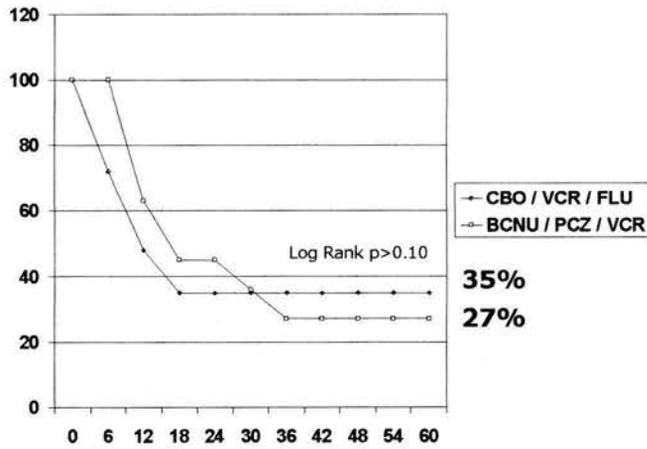


FIG. 73 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON CBO/VCR/FLU VERSUS ICE

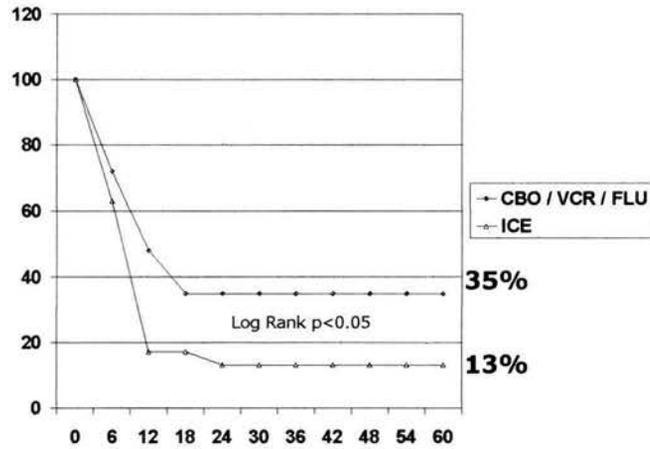
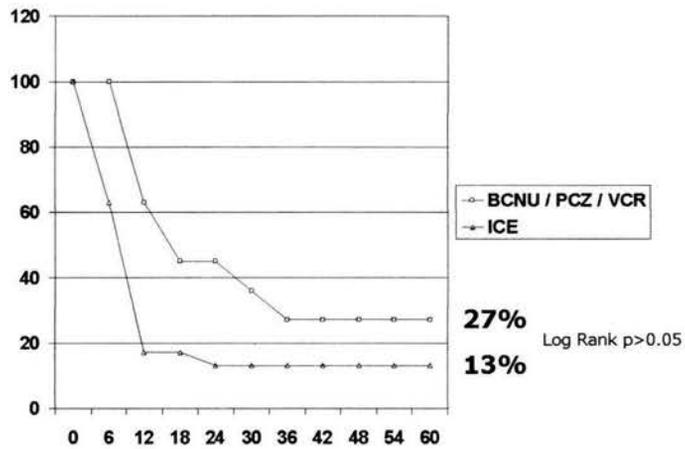


FIG. 74 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN A 5 AÑOS TUMORES TRATADOS CON ICE VERSUS BCNU/PCZ/ VCR



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los astrocitomas de bajo grado son los tumores cerebrales más frecuentes en Pediatría. Clásicamente este grupo de tumores ha sido considerado como los astrocitomas de mejor pronóstico, habiéndose descrito una sobrevida entre el 90 y el 100% a los 10 años después de la extirpación quirúrgica completa (50). Sin embargo, en los últimos años, su comportamiento biológico ha sido objeto de controversia debido al desarrollo de dos nuevos conceptos: La correlación de ciertos rasgos histológicos con un grupo de pacientes que evolucionan peor de lo esperado y la falta de correlación existente en ocasiones entre la histología y el pronóstico. La correlación entre estos rasgos descritos como de bajo grado de malignidad y el pronóstico a largo plazo no siempre es completa. Tres son los factores que pueden acortar la sobrevida de estos pacientes: la recurrencia tumoral, la degeneración maligna y la progresión con diseminación (50).

La recurrencia tumoral en el sitio primario es lo más frecuente y generalmente cursa de forma asintomática en una fase inicial. Parece tener una relación directa con la extensión de la resección quirúrgica. Así, Hoffman y colaboradores encontraron una tasa mucho menor de recurrencia, en aquellos pacientes en los que la resección quirúrgica de la masa tumoral fue del 50% o más, con respecto a aquellos en los que la resección fue menor (51).

La transformación maligna de un astrocitoma de bajo grado es un fenómeno extremadamente raro (39, 40). Se ha descrito típicamente tras un intervalo libre de enfermedad de hasta más de 10 años. Schwartz y colaboradores sugieren que la RT postoperatoria podría desempeñar algún papel en la malignización de los

restos tumorales. Sin embargo el papel de la RT en la degeneración maligna de estos tumores continúa siendo una incógnita (52).

Otro factor que se ha identificado es la progresión con la potencial diseminación de estos tumores en ciertas condiciones. Los factores que contribuyen a que esta diseminación tenga lugar no están del todo identificados, pero los de mayor importancia parecen ser: la localización de la lesión original (mayor riesgo en los tumores hipotalámicos, los situados alrededor del tercer ventrículo y los localizados en columna cervical); la edad del niño en el momento del diagnóstico (mayor riesgo a menor edad, con una edad media de 16 meses); la manipulación quirúrgica (controvertido ya que en muchos casos la diseminación ya está presente en el momento del diagnóstico); por último hay que citar factores biológicos inherentes al propio tumor (adhesión celular, consistencia tumoral) (53).

En el presente estudio los factores identificados como de mal pronóstico fueron indiscutiblemente la localización anatómica, con un muy pobre pronóstico de los pacientes con tumores en el tallo cerebral, de los cuales más del 80% fallecen en los 2 primeros años y medio (30 meses) de tratamiento y más del 95% presentan progresión tumoral. Los tumores localizados en hemisferios cerebrales y cerebelo, así como el grupo de pacientes con tumores localizados en tálamo, hipotálamo y quiasma óptico tuvieron sobrevivias excelentes a 2, 5 y 10 años superiores al 80%, sin embargo este último grupo de pacientes tuvo tendencia a recaer en los primeros 5 años del diagnóstico, lo cual como se menciona más adelante justifica su tratamiento con quimioterapia. La edad menor de 5 años se correlacionó con un peor pronóstico, lo mismo que la extensión de la resección quirúrgica, con un peor desenlace de los pacientes en los que se realizó

resección parcial o sólo biopsia, no habiéndose encontrado diferencia en relación a la variedad histológica. Sin embargo es difícil afirmar que los pacientes con un aparente "buen pronóstico" pudieran haber evolucionado mal debido a la transformación maligna del tumor.

El tratamiento clásico de los astrocitomas de bajo grado ha sido la cirugía, lográndose sobrevidas superiores al 90% cuando la resección es total. Cuando la resección completa es imposible debido a la localización tumoral (línea media) o a la existencia de diseminación craneoespinal, se suele ofrecer tratamiento con radioterapia (RT) al remanente tumoral. Dos son los problemas que plantea la RT como opción terapéutica para estos pacientes. En primer lugar no hay un consenso respecto a su eficacia, ya que algunos autores describen importantes incrementos en la tasa de sobrevida cuando se aplica RT postoperatoria, pero para otros la RT no es aconsejable en las resecciones incompletas, porque no ha demostrado reducir la tasa de recurrencia ni prolongar la sobrevida. Otros argumentos en contra son la poca sensibilidad de los astrocitomas de bajo grado a esta modalidad terapéutica y el riesgo de inducir necrosis tumoral o degeneración maligna. En segundo lugar y dejando a un lado su mayor o menor eficacia, la aplicación de RT en dosis elevadas (5000 cGy o más) en niños menores de 3 años ocasiona déficits neuroendócrinos, que pueden llegar hasta panhipopituitarismo, (incluso para tumores no localizados en la región supraselar), déficits intelectuales y alteraciones conductuales. La incidencia y gravedad de estos déficits es inversamente proporcional a la edad del paciente en el momento de la irradiación (50-52).

Estos hechos han llevado a la búsqueda de otras posibilidades terapéuticas, habiéndose observado que es posible controlar estos tumores mediante el empleo de quimioterapia (QT) sistémica. Aún existe poca experiencia en este campo para definir su eficacia, pero los resultados con los que contamos hasta ahora, si bien no son suficientes, son un primer paso para mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes, ya que en un elevado porcentaje de estos se logra detener el crecimiento tumoral y en ocasiones, reducir su tamaño en más del 50%, habiéndose descrito pacientes con una espectacular respuesta al tratamiento, aunque en otros, como aquellos con tumores en tallo cerebral el camino por recorrer es todavía muy largo.

En nuestra serie en la que evaluamos 3 diferentes esquemas de QT para el tratamiento de astrocitomas de bajo grado de malignidad pudimos observar algunos avances en los últimos 10 años, aunque también algunos tropiezos, como en el caso de los tumores de tallo cerebral, que continúan siendo el talón de aquiles de todos los especialistas dedicados a la Neuro-Oncología Pediátrica. Si bien es cierto que con el esquema de quimioterapia a base de Carboplatino / Vincristina / Fluvastatina logramos incrementar casi al triple la supervivencia a 5 años de un 13% con el esquema tradicional que se utilizaba previamente a base de BCNU / Procarbazina / Vincristina a un 37% con el esquema Carboplatino / Vincristina / Fluvastatina (Log Rank $p < 0.05$). Por otra parte los resultados de los pacientes tratados con ICE son difíciles de interpretar, ya que el número de pacientes fue muy reducido en este grupo, lo cual no permite sacar conclusiones claras. Sin embargo un punto en contra de este esquema de tratamiento es que

estos tumores son de lento crecimiento, habiéndose demostrado la utilidad de este esquema sólo en tumores con una alta tasa de replicación.

El esquema tradicional de Carboplatino / Vincristina fue descrito por primera vez por Packer quien en un grupo de 23 niños con tumores recurrentes y en 37 niños de nuevo diagnóstico con astrocitomas de bajo grado evaluó la respuesta tumoral y la toxicidad de la asociación de estas 2 drogas administradas en un periodo de "inducción" de 10 semanas seguida de una fase de "mantenimiento" con las mismas drogas. Los resultados de este estudio revelaron que 12 de 23 (52%) pacientes con enfermedad recurrente tuvieron una respuesta objetiva al tratamiento, con una reducción de más del 50% del volumen tumoral en 7 de 23 (30%). De los pacientes de nuevo diagnóstico 23 de 37 (62%) tuvieron una respuesta objetiva, 16 de 37 (43%) con una reducción mayor al 50% del volumen tumoral. La mayoría de los pacientes con respuestas objetivas tenían tumores diencefálicos (n=29) , pero aquellos con tumores localizados en tálamo (n=2), hemisferios cerebrales (n=1) y tallo cerebral (n=2) también respondieron al tratamiento. De los 35 pacientes con respuesta objetiva al tratamiento, la máxima respuesta fue vista en 25 después de haber completado la fase de inducción y en los 10 restantes después de 2 a 6 ciclos de QT de mantenimiento. Cuarenta y nueve de 53 pacientes (92%) que se mantuvieron estables o que mejoraron después de la inducción se mantuvieron libres de progresión. El autor concluyó que el esquema de QT a base de carboplatino y vincristina es útil para el tratamiento de niños con astrocitomas de bajo grado recurrentes y de nuevo diagnóstico habiéndose observado respuestas objetivas después del tratamiento en un alto porcentaje de los pacientes con una buena tolerancia. Sin embargo el

autor enfatizó la necesidad de hacer más estudios para definir el papel de esta combinación de drogas en niños de nuevo diagnóstico con astrocitomas de bajo grado (33, 34). Actualmente se está realizando un estudio sobre la utilidad de este esquema de QT que se encuentra en su última fase por parte de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP), el Grupo Alemán de Oncología Pediátrica Berlin-Frankfurt-Münster, así como la Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátrica (54).

En el presente estudio, encontramos en la población del Hospital de Pediatría que se llegó a obtener una respuesta objetiva en el 60% de los pacientes con más del 50% de reducción en el volumen tumoral, lo cual es alentador, sin embargo más del 30% de los pacientes desarrollaron enfermedad progresiva, a pesar de la utilización de cualquier modalidad de tratamiento (Cirugía, QT o RT) y casi el 70% tuvieron alguna recurrencia. Por otro lado los pacientes de tallo cerebral continúan teniendo un pronóstico muy sombrío, a pesar de la utilización de cualquier modalidad terapéutica, lo que apoya la necesidad insoslayable de continuar con nuevos ensayos terapéuticos que puedan mejorar el pronóstico de los mismos.

CONCLUSIONES:

Del presente estudio se desprenden las siguientes conclusiones:

1. Sólo se puede seleccionar la terapia apropiada si se hace un diagnóstico correcto y se determina con precisión el estadio de la enfermedad.
2. El tratamiento de los niños con astrocitomas de bajo grado presentan grandes dificultades. Para obtener resultados terapéuticos óptimos se requiere de los esfuerzos coordinados de especialistas en los diversos campos de la Pediatría tales como la Oncología Pediátrica, la Neurocirugía, la Radiooncología, la Neurorradiología, la Neuropatología, la Rehabilitación y la Paidopsiquiatría, que tengan pericia especial en el cuidado de pacientes con estos tumores.
3. Más de la mitad de los niños diagnosticados con astrocitomas de bajo grado sobreviven más de 5 años a partir del diagnóstico. En algunos subgrupos de pacientes como en aquellos con tumores en hemisferios cerebrales y cerebelo, así como en tálamo, hipotálamo y quiasma óptico, es posible obtener una tasa aún más elevada de supervivencia y curación del 100 y 86%, respectivamente, aunque este último grupo con mayor riesgo de recaída. Sin embargo los pacientes con tumores localizados en tallo cerebral tienen una sobrevida muy pobre de apenas el 24% a 2 años y 18% a 5 años con una alta tasa de progresión del 97%.

4. El tratamiento de cada niño debe abordarse con intención curativa, tomándose en cuenta antes de iniciar la terapia las secuelas posibles a largo plazo de la enfermedad y de su tratamiento.

5. No se ha determinado el régimen de quimioterapia óptimo para la mayoría de los astrocitomas de bajo grado, sin embargo el esquema utilizado en nuestro hospital a base de Carboplatino / Vincristina / Fluvastatina parece tener actividad antineoplásica en contra de este grupo de tumores. Sin embargo debe pensarse en la posibilidad de que los niños con astrocitomas de bajo grado localizados en tallo cerebral participen en ensayos clínicos cuando haya un estudio adecuado disponible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen JC. Childhood brain tumors. Current status of clinical trials in newly diagnosed and recurrent disease. *Pediatr. Clin North Am* 1985; 32:633-51.
2. John LY, Lynn GR. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58: 498-502.
3. Vilar VH, Herman R. The National Cancer data base report on cancer in hispanic. *Cancer* 1994; 74: 2386-95
4. Mandingers MD, Lippens PH, Hoogenhout J. Astrocytomas in childhood: survival and performance. *Pediatr Hematol Oncol* 1990; 7: 121-128.
5. Velázquez PL, López AE, Fajardo GA. Epidemiología de los tumores del sistema nervioso central en el Distrito Federal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53:128-34
6. González GD, Loyo BM. Tumores del Sistema nervioso en el Niño. *Cirugía y cirujanos* 1972; 40:55-78.
7. De la Torre ML, Ridaura SC, Reyes MM, Rueda FF. Central Nervous system tumors in Mexican children. *Central Nerv Syst* 1993; 9:260-65.
8. Bruce DA, Schut L, Sutton LN: Supratentorial brain tumors in children, in Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*, ed 3. Philadelphia: WB Saunders, 1990, pp3001-3016
9. Rekate HJ, Rakfal SM. Low Grade astrocytomas in childhood. *Neurol Clin* 1991; 9: 423-440.
10. Duffner PK, Cohen ME, Meyers MH. Survival of children with brain tumors: SEER program, 1973-1980. *Neurology* 1986; 36: 597-691.

20. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR: Management of supratentorial low grade gliomas. *Oncology* 1993; 7: 97-104. 10) Sutton LN. Current management of low grade astrocytomas of childhood. *Pediatr Neurosci* 1987; 13: 98-107.
21. Wallner KE, Gonzáles MF, Edwards MSB. Treatment results of juvenile pilocytic astrocytoma. *J neurosurg* 1988; 69: 171-176.
22. Woo SY, Donaldson SS, Cox RS. Astrocytoma in children: 14 years' experience at Stanford University medical center. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1001-1007.
23. Lignier EB, Stiller CA. Cerebellar astrocytomas: therapeutic management. *Acta Neurochir* 1986; 81:11-26
24. Blasberg R, Groothuis D. Chemotherapy of brain tumors. *Semin Oncol* 1986; 13:70-73. 10. Kapp J, Vance R, Parka J. Limitations of high grade intra-arterial BCNU chemotherapy for malignant gliomas. *Neurosurgery* 1982; 10:715
25. Albright AL, Price RA, Guthkelch AN. Gliomas of children: a clinico-pathologic study. *Cancer* 1985; 55:2789.
26. Farwell J, Flannery JT. Cancer in relatives of children with central nervous neoplasms. *N Engl J Med* 198; 311:749
27. Freideman HS, Krischer JP, Burger P. Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or proplatin. A Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10:249-256.,
29. Gajjar A, Heideman RL, Kovnar EH. Response of pediatric low-grade gliomas to chemotherapy. *Pediatr. Neurosurg* 1993; 19: 113-120.,
30. Lefkowitz IB, Packer RJ, Sutton LN. Results of the treatment of children with recurrent gliomas with lomustine and vincristine. *Cancer* 1988; 61: 896-902.

31. Longee DC, Friedman HS, Albright RE. Treatment of patients with recurrent gliomas with cyclophosphamide and vincristine. *J Neurosurg* 1990; 72: 583-588.
32. Moghrabi A, Freideman HS, Burger PC. Carboplatin treatment of progressive optic pathway gliomas to delay radiotherapy. *J Neurosurg* 1993; 79:223-227.
33. Packer RJ, Lange B, Ater J. Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993; 11: 850-856.
34. Packer RJ, Sutton LN, Bilaniuk LT. Treatment of chiasmatic/hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: An update. *Ann Neurol* 1988; 23: 79-85.
35. Petrinio J, Edwards MSB, Prados M. Management of chiasmal and hypothalamic gliomas of infancy and childhood with chemotherapy. *J Neurosurg* 1991; 74: 701-708.
36. Lukens JN. Progress resulting from clinical trials. *Cancer* 1994; 74: 2710-8
37. Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS. Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas. *Semin Oncol* 1994; 21:198-219.
38. Polack IF, Claassen D, Al-Shboul Q, Janosky J, Deutsch M. Low grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 1995; 82: 536-547.
39. North CA, North RB, Epstein JA. Low grade cerebral astrocytomas. Survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer* 1990; 66:6-14.
40. Philippon JH, Clemenceau SD, Fauchon FH. Supratentorial low grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 1993;32 : 554-559.
41. Shaw EG, Dumas-Duport C, Scheithauer BW. Radiation therapy in the management of low grade supratentorial astrocytomas. *Neurosurg* 1989; 70:853-861.

42. Shimizu KT, Tran LM, Mark RJ. Management of oligodendrogliomas. *Radiology* 1993;186: 569-572.
43. Bloom HJG, Glees J, Bell J. The treatment and long term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950-1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 : 723-745
44. Vertosick FT, Selker RG, Arewa VC. Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 1991; 28: 496-501.
45. Mac Cormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low grade astrocytoma in adults, 1977-1988. *Neurosurgery* 1992; 31: 636-42.
46. Prados MD, Edwards MS, Rabbitt J, Lamborn K, Davis RL, Levin VA. Treatment of pediatric low grade gliomas with nitrosurea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol* 1997, 32(3):235-41.
47. Petronio J, Edwards MS, Prados M, Freyberger S, Rabbitt J, Silver P, Levin VA. Management of chiasmal and hypothalamic gliomas of infancy and childhood with chemotherapy. *J Neurosurg* 1991; 74(5): 701-708.
48. Forsyth PA, Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Layton DD, Katzman JA. Supratentorial Pilocytic Astrocytomas. A clinicopathologic, Prognostic and Flow Cytometric Study of 51 Patients. *Cancer* 1993; 72(4): 1335-1342.
49. López-Aguilar E, Cerecedo-Díaz F, Sepúlveda-Vidósola AC, Rivera-Márquez H, Castellanos Toledo A, Arias-Gómez J, et al. Astrocitomas en Pediatría. Factores pronósticos y sobrevida. *Gac Med Méx* 1997; 133(3):231-235.

50. Pérez MJ, Lorenzo G, Muñoz A. Astrocitomas de bajo grado diseminados en la infancia. *Rev Neurol* 1997; 25(142): 877-881.
51. Hoffman HJ. Management and outcome of low grade astrocytomas of the midline in children: a retrospective review. *Neurosurgery* 1993; 33: 964-971.
52. Schwartz AM. Malignant transformation of benign cerebellar astrocytoma. *Cancer* 1990; 65: 333-336.
53. Pollack IF. Dissemination of low grade intracranial astrocytomas in children. *Cancer* 1994; 73: 2869-78.
54. Gnekow AK, Low Grade Glioma Study: International multicentric therapeutic study for treatment of low grade astrocytomas in children and adolescents with carboplatin and vincristine. *Studienprotokoll* 1996.