



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI**

FACTORES PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON  
ASTROCITOMAS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI.

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA PRESENTA:

Dra. Martha Lorena Paredes Porras  
Médico Residente de Pediatría Médica

TUTOR:

Dr. Enrique López Aguilar  
Médico Adscrito del Servicio de Oncología del HP CMN SXI

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola



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.

## AGRADECIMIENTOS

- A Vlady. Por compartir este proyecto de vida y enseñarme cosas que no habría podido aprender en los libros; por tu pasión por la medicina.
- Por enseñarme que la fortaleza y la honestidad son lo más importante en la vida Martillo.
- A Pepe, por darme los recursos y la libertad necesaria para forjar mi vida.
- Al invaluable cariño y apoyo de Isis, por que gracias a ti siempre logramos crecer en familia.
- A Maga, Diana y Fer incondicionales amigos en este sendero
- A mis compañeros. Por su grata compañía
- A mis maestros, quienes han contribuido a mi desarrollo profesional
- Sobre todo a mi hijo Tristan, el amor más grande en mi vida. Por tu paciente espera y comprensión; por el tiempo no dedicado.....Esto es por ti.

# **INDICE:**

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. JUSTIFICACIÓN
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
5. OBJETIVOS
6. MATERIAL Y MÉTODOS
7. RESULTADOS
8. DISCUSIÓN
9. CONCLUSIONES
10. BIBLIOGRAFÍA
11. ANEXOS

## RESUMEN.

### FACTORES PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON ASTROCITOMAS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

**Paredes Porras ML- López Aguilar E., Sepúlveda-Vildósola AC.**

**Lugar de realización:** Servicio de Oncología HP CMN SXXI, IMSS

**Introducción:** El SNC es el segundo sitio más común de tumores en el niño. Los gliomas representan hasta el 70% de los casos, la mayoría de los cuales son astrocitomas. Los factores que se han relacionado para el pronóstico y sobrevida son: sitio de presentación, grado histológico, porcentaje de resección tumoral, radioterapia y quimioterapia administrada. El grado histológico es el factor predictivo más sensible respecto a la sobrevida. La utilización de tratamientos coadyuvantes ha prolongado la supervivencia y la calidad de vida asociado a tratamiento quirúrgico. La sobrevida reportada para astrocitomas de bajo grado ha sido de un 80 a 100% al 1er año y de 60% a 80% a los 5 años, no así con los de alto grado con una sobrevida de 40% y 15% a 1 y 5 años respectivamente

**Objetivos General:** Determinar los factores pronósticos y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Astrocitoma en el HP CMN SXXI

**Diseño:** cohorte retrospectiva.

**Sujetos, Material y Método:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de certeza de astrocitoma, atendidos en el HP CMN SXXI de Enero de 1995 a julio de 2005, edad menor a 17 años que contaran con expediente clínico completo. Se realizó el análisis mediante estadística descriptiva y la sobrevida a través de análisis actuarial. Se determino razón de momios para cada factor de riesgo.

**Resultados.-** Se incluyeron 100 pacientes, con media de edad de 6.7 años; 54% mujeres y 46% hombres. 57% con localización supratentorial y 43% infratentorial. 66% correspondieron a astrocitomas de bajo grado (ABG), y 34% a astrocitomas de alto grado (AAG). En los pacientes con ABG la sobrevida global (SG) fue a 1 año de 88%, a 3 años 76% y 5 años 68% y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 86%, 74% y 63% en los mismos lapsos de tiempo; para los AAG la SG fue a 1,3 y 5 años de 51%, 33% y 30% y SLE de 51%, 30% y 27% respectivamente. Los factores de mal pronóstico fueron localización infratentorial (OR 4.63; IC 95% 1.96-10.85), grado histológico alto (OR 5.06; IC 95% 2.06-12.39) y toma de biopsia (OR 11.15; IC 95% 4.07-23.43), encontrándose como factor protector la radioterapia (OR 0.14; IC 95% 0.54-0.37)

**Conclusiones.-** Se encontró que los factores de mal pronóstico relacionados con la sobrevida fueron grado histológico alto, resección tumoral (biopsia) y localización de la tumoración. La SG en pacientes con ABG fue a 1 año 88%, 3 años 76% y 5 años 68% y en pacientes con AAG fue de 51%, 33% y 30% respectivamente. En relación a la SLE a 1, 3 y 5 años fue de 86%, 74% y 63% en pacientes con ABG y de 51%, 30% y 27% en los AAG respectivamente.

**Palabras Clave:** Astrocitomas, bajo grado, alto grado, sobrevida, características clínicas.

## **ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:**

La glía es el tejido de sostén del parénquima cerebral, de éste se genera la neoplasia más frecuente que afecta el encéfalo; es un tumor maligno que ha mostrado en el siglo XX, ser la neoplasia del SNC, que más muertes genera por su riesgo de recaída, por su resistencia a tratamientos complementarios, incluso por su capacidad para desarrollar resistencia a fármacos de quimioterapia. <sup>1</sup>

Los tumores del sistema nervioso central representan el segundo tipo de neoplasia maligna más frecuente en pediatría, después de las leucemias. Como consecuencia el 0.4% de los niños hospitalizados tienen un tumor cerebral <sup>2</sup>. La frecuencia es variable en cada país, sin embargo, se estima que sea de 5 a 7 nuevos casos por 100,000 habitantes por año <sup>3</sup>.

En México, en particular en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI, los tumores del SNC ocupan el segundo lugar en frecuencia de las neoplasias, y su mortalidad varía con la edad, ocupando el sexto lugar en el grupo de preescolares y noveno en escolares y adolescentes.

Tradicionalmente constituyen el 35% de los tumores supratentoriales; sin embargo pueden estar presentes en tallo cerebral (puente y mesencéfalo principalmente) en un 20%, tálamo, hipotálamo, tercer ventrículo y cerebelo; en esta última localización representan el 11% de todas las neoplasias en la infancia<sup>4</sup>. Los astrocitomas de alto grado (astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme) son los más frecuentes, con una incidencia combinada de 5-8/100000. La edad media de presentación es entre los 6 y 7 años con la misma frecuencia para ambos sexos <sup>5</sup>.

La detección de los tumores de SNC ha incrementado en forma significativa, tanto por una mayor sospecha de esta entidad como por el creciente uso de estudios de neuroimagen, como la tomografía computada de cráneo (TAC) y la resonancia magnética, este último estudio de elección para establecer el diagnóstico, localización y extensión de la lesión <sup>6</sup>.

Tienen una relación histopatológica y de conducta biológica que le imprime un matiz de malignidad y suelen ser infiltrativas; En menos de 10% de los casos pueden dar metástasis intraneurales y rara vez se han descrito casos de metástasis sistémicas <sup>7</sup>.

Se ha intentado clasificar en diferentes grados según su tiempo a la recaída y su tiempo de duplicación, el siguiente cuadro nos muestra la evolución que ha tenido la clasificación de los gliomas, específicamente del astrocitomas <sup>8</sup>.

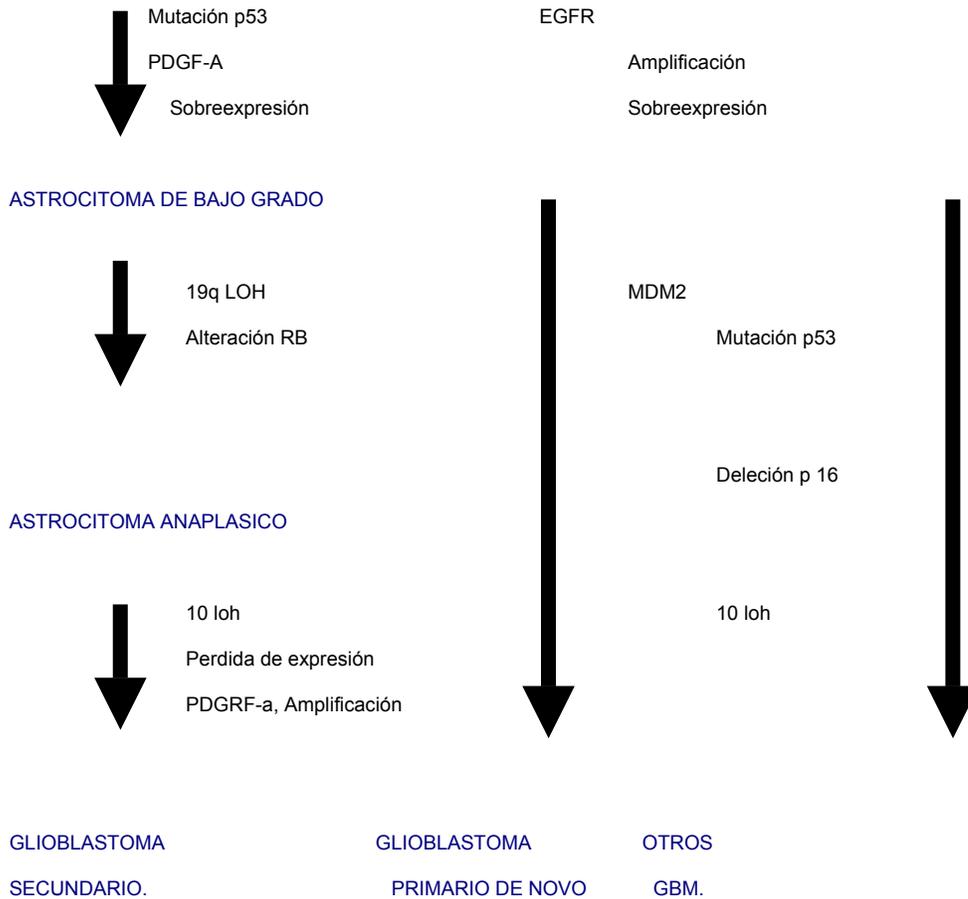
<i>Kernohan-1949</i>	<i>Ringertz-1950</i>	<i>OMS-1979</i>	<i>Burger-1985</i>
Astrocitoma Grado 1	Astrocitoma	Astrocitoma Pilocítico	Astrocitoma con deg. Microquistica
Astrocitoma Grado 2	Astrocitoma	Astrocitoma	Astrocitoma de bajo grado
Astrocitoma Grado 3	Astrocitoma Anaplásico	Astrocitoma Anaplásico	Astrocitoma Anaplásico
Astrocitoma Grado 4	Glioblastoma Multiforme	Glioblastoma Multiforme	Glioblastoma Multiforme.

Los astrocitomas han sido por lo anterior motivo de múltiples análisis que orientan a mejorar su mejor conocimiento y, por tanto, su mejor manejo, Daumas y Duport en Francia han sido autores que mejores aportaciones han hecho mundialmente al relacionar las características histopatológicas en detalle con la conducta del tumor y sus implicaciones terapéuticas y de pronóstico <sup>9</sup>. En la actualidad Brain Tumor Study Group (BTSG) considera para fines de tratamiento dos variedades <sup>10</sup>:

- a) Gliomas de bajo grado (astrocitomas de bajo grado).
- b) Gliomas de alto grado (astrocitomas de alto grado).

Los tumores gliales han sido motivo de confrontar su ruta de evolución genética de tal manera que se ha acuñado la denominación de glioblastoma multiforme primario y secundario según sea la ruta que siguen para llegar a este grado máximo de mal diferenciación celular <sup>11</sup>.

ASTROCITOS DIFERENCIADOS O CÉLULAS NEUROEPITELIALES PRECURSORAS



Cuadro 1. Vías genéticas que predicen la evolución y conducta de los glioblastomas multiformes. Modificado de Kleihues and Ohgaki – 1997.

Este cuadro explicará la conducta incluso de recaída de un glioblastoma primario contra un secundario, explica en cierta forma fenómenos de resistencia a drogas o de sensibilidad a tratamientos como radioterapia y quimioterapia. Será fundamental en un futuro establecer basándose en el tipo de vía genética con la cual se define un crecimiento y evolución de un glioma, la terapéutica respectiva que brinde mejores resultados <sup>12</sup>.

Bases Biológicas: los astrocitomas, pertenecen a los tumores gliales, son neoplasias características por su localización y evolución heterogénea, su clasificación se basa en grados y con respecto a su crecimiento y duplicación. Cinco criterios histológicos se consideran como fundamentales para grado de malignidad<sup>13</sup> y son:

- a) Hiper celularidad
- b) Polimorfismo Nuclear
- c) Número de Mitosis
- d) Proliferación Vascular Endotelial
- e) Necrosis

No existe un sistema de estadificación de los astrocitomas uniforme, de tal manera que los factores pronósticos son las variables que permiten dar las opciones de supervivencia, sin olvidar que es el tratamiento el factor pronóstico más sólido en estas neoplasias. Por lo tanto los factores pronósticos más importantes son:

1. Histopatología: existe una diferencia histopatológica bien definida entre los astrocitomas de bajo grado y los de alto grado en relación con la supervivencia, mencionándose en el primer caso del 75-80% a 1 año y en el segundo solo del 20-30%, teniendo en estos últimos mejor pronóstico el anaplásico que el glioblastoma multiforme. La supervivencia a 2 años se ha reportado hasta en un 60% en los astrocitomas de bajo grado y de 5-10% en los de alto grado<sup>14</sup>.

2. Edad: el pronóstico es más favorable en la edad pediátrica que en los adultos. En pediatría no existe diferencia a ninguna edad a excepción de los lactantes en el cual es muy desfavorable. ( la máxima incidencia de la neoplasia se describe a los 8 años)
3. Tamaño y localización anatómica: es más desfavorable en los astrocitomas de alto grado localizados en cerebelo y puente<sup>15</sup>.
4. Quimioterapia (QT): Es a partir de la década de los 80's en la que establecieron los protocolos internacionales. La introducción de la QT con nitrosureas a la cirugía y la radioterapia mejoró la sobrevida de los pacientes. En los tumores difusos, la respuesta a esquemas con uno o más agentes quimioterápicos ha demostrado ser útil para retrasar u obviar la RT en menores de 3 años. En el estudio realizado en el HP CVMN SXXI IMSS por López y cols, se demostró que el uso de QT neoadyuvante con esquema ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) postquirúrgico, en pacientes con Astrocitomas de alto grado (anaplásico y glioblastoma multiforme) presentaban disminución del volumen tumoral e incremento de la sobrevida<sup>16</sup>.
5. Radioterapia (RT): la dosis de RT administrada a los astrocitomas de alto grado constituye otro factor. Se ha documentado que en aquellos pacientes con dosis menores a 45 Gy la supervivencia es más pobre que en aquellos que reciben una dosis mayor. Se han utilizado diversas modalidades con dosis hiperfraccionadas, sin embargo en estudios cooperativos, no se ha demostrado un mayor beneficio, al igual que en la combinación con la resección tumoral en tumores de alto grado. El Grupo Pediátrico Oncológico (POG) llevó a cabo un estudio fase II en 2

grupos de pacientes entre 3 y 21 años con tumor de puente tratados con RT y RT más carboplatino, en el que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa para determinar el uso de carbopaltino para mejorar la sobrevida, sin embargo contradice con otros estudios que lo reportan como un importante radiosensibilizador <sup>17,18</sup>.

6. Cirugía: La resección quirúrgica total es definitiva como factor pronóstico. Cuando la resección es radical en los astrocitomas de alto grado la supervivencia a 5 años llega a ser del 35% vs el 17% con resección parcial<sup>19</sup>.

7. Género: se refiere ligero predominio en el sexo masculino.

La neovascularización y la necrosis han sido factores relacionados con la sobrevida del enfermo en forma significativa, es importante mencionar que los astrocitomas han demostrado, como ya se mencionó, la capacidad de modificar y evolucionar en su grado de malignidad, se desconocen las razones o elementos que favorecen que un astrocitoma con degeneración microquística, años después, se transforme en un astrocitoma anaplásico. Aunque se ha demostrado que este tipo de modificación en grado ofrece mayores y mejores tiempos de sobrevida aún ante la recaída con un grado más elevado. Hoy en día desde el punto de vista biológico y pronóstico sabemos que la degeneración microquística traduce la forma menos activa del astrocitoma, la necrosis define por si misma al glioblastoma multiforme y, por tanto, su pésimo pronóstico, que otros tipos de astrocitomas como los gemistocíticos tienen una conducta similar al astrocitoma anaplásico, los pilocíticos suelen tener una conducta de crecimiento lento con sobrevida por arriba de los 10 años, los astrocitomas quísticos de cerebelo con patrón de

grado II, suelen ser también de buen pronóstico, el astrocitomas del tallo cerebral en su inicio suele ser un grado I y en el 90% de los casos en la necropsia se confirma un anaplásico o un glioblastoma multiforme, siendo este el mejor ejemplo de la modificación en grado. Su característica infiltrativa se ha delimitado tanto en los procedimientos quirúrgicos como en necropsias y se ha documentado que de 2-3 cm. en la periferia de la lesión macroscópicamente definida existen células tumorales que darán la pauta del crecimiento y recaída<sup>20</sup>.

En un estudio realizado en 1998 en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI <sup>21</sup>, se analizaron los factores pronósticos y la supervivencia relacionada a pacientes con diagnóstico de astrocitoma encontrando una distribución en la localización de la tumoración: supratentorial 43%, tallo cerebral 43% e infratentorial 13%, Se determinó el grado de malignidad mediante estudio histopatológico de acuerdo a la clasificación de Kernohan reportando tumores de alto grado de malignidad (grado III/IV) 65% y de bajo grado de malignidad (Grado I/II) 34%. La radioterapia administrada en los pacientes con astrocitoma de bajo grado fue solo al lecho tumoral y en los de alto grado a nivel cráneo y sitio de tumor primario. La supervivencia global a 1 y 5 años para todos fue de 80 y 52%, y la supervivencia libre de enfermedad de 42 y 39%. La supervivencia de acuerdo al grado de malignidad reportado fue en tumores de bajo grado de 1 y 5 años del 100% y de alto grado a un año del 24%.

## JUSTIFICACION:

El diagnóstico y tratamiento de este tipo de enfermedades requiere no solo del conocimiento profundo de la oncología sino también del dominio de la pediatría. Esta especialidad troncal y su estudio sistemático condicionará un mejor diagnóstico y tratamiento tanto de la enfermedad oncológica como de enfermedades asociadas y complicaciones que el niño con cáncer puede llegar a presentar, de tal manera que es importante precisar cuales son los factores pronósticos y la sobrevida de los pacientes con cáncer en este caso en particular de los pacientes pediátricos con astrocitomas en sus diferentes grados histológicos se llega a la conclusión de que el manejo del niño con cáncer deberá ser efectuado por el oncólogo pediatra con participación activa del pediatra y de diferentes subespecialistas dentro de esta rama, los cuales en forma *multidisciplinaria* podrán ofrecerle a estos pequeños la mejor opción de curación y calidad de vida.

Este estudio puede brindar pautas para generar registros más amplios a nivel nacional e institucional que muestren las características epidemiológicas de la población pediátrica con cáncer, el cual se lleva por el Grupo Mexicano para el Estudio de Tumores del SNC.

El conocimiento más profundo de los factores de riesgo y sobrevida en estos tumores, ayudará a iniciar nuevos protocolos de estudio tales como la determinación de marcadores moleculares como el antígeno de proliferación celular Ki-67, el regulador del ciclo celular p27 y la proteína Rb. Estos, tendrían una contribución clínica importante relacionados con el pronóstico y tratamiento.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿CUÁLES SON LOS FACTORES PRONÓSTICOS Y LA SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMN SXXI CON DIAGNÓSTICO DE ASTROCITOMA?

## **OBJETIVO**

**General:** DETERMINAR LOS FACTORES PRONÓSTICOS Y LA SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ASTROCITOMA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

## **HIPOTESIS:**

- LOS FACTORES DE MAL PRONOSTICO ERAN: LOCALIZACIÓN SUPRATENTORIAL Y DE TALLO, LA ESTIRPE HISTOLÓGICA DE ALTO GRADO, Y LA FALTA DE TRATAMIENTO CON RADIACIÓN.
- LA SOBREVIVENCIA GLOBAL SERÁ DEL 60% Y 70%, Y LA SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DEL 40% AL 50% PARA TODOS LOS ASTROCITOMAS.

## **MATERIAL Y METODOS:**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:** COHORTE RETROSPECTIVA.

**Población de estudio:** Pacientes derechohabientes al Instituto Mexicano del Seguro Social del Hospital de Pediatría, CMN, SXXI y casos referidos a nuestro hospital de otros hospitales de provincia y DF con diagnóstico de astrocitoma, en el periodo comprendido de enero de 1995 a julio de 2005, con seguimiento hasta el 2006, y que cumplieron con los criterios de inclusión: Pacientes recién nacidos a 17 años de cualquier sexo, con expediente clínico que contuviera información completa del tiempo de seguimiento.

Después de aprobado el estudio por el Comité de Investigación, se captaron los pacientes de la base de datos que existe en el servicio de Oncología, de la libreta que existe en el mismo servicio, así como de la base de datos del servicio de patología de esta unidad.

Se recolectaron del expediente clínico de todos los pacientes los siguientes datos: edad al momento del diagnóstico, sexo, sitio de la tumoración, porcentaje de resección quirúrgica, grado de malignidad mediante el estudio histopatológico de acuerdo a la clasificación de Kernohan, esquema de quimioterapia administrado, dosis de radioterapia recibida, fecha de diagnóstico, fecha de recaída, fecha de última consulta y si se encontraba el tumor con actividad o no y la fecha de defunción.

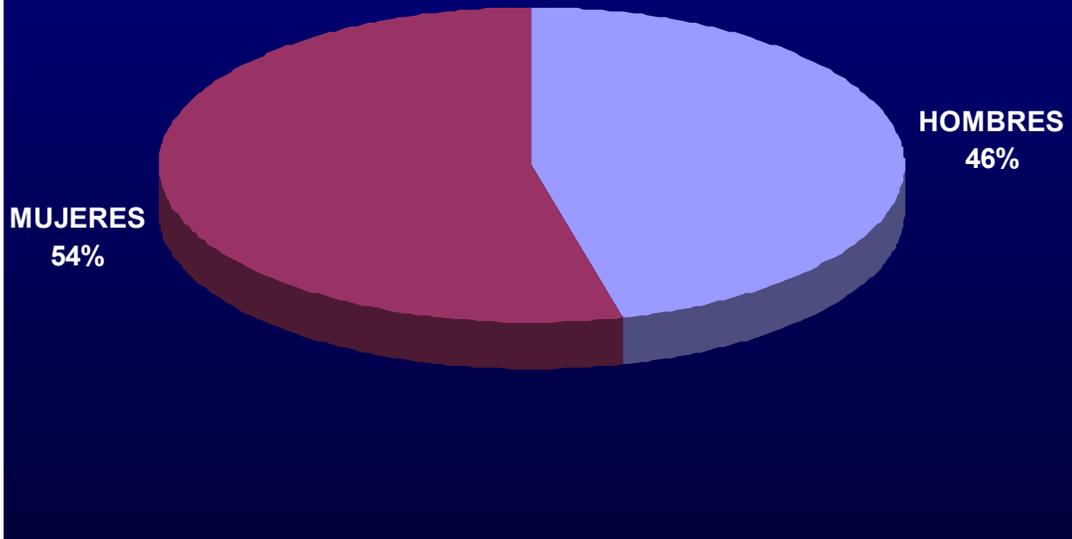
Se calcularon las curvas de sobrevivencia global y libre de enfermedad de acuerdo al método actuarial, así como razón de momios para cada factor de riesgo.

## **RESULTADOS:**

Durante el período comprendido en el estudio, se registraron un total de 156 pacientes, siendo solo 100 expedientes los que se encontraron completos para realizar el análisis. De los 56 pacientes que no ingresaron al estudio, 31 de ellos ya habían sido egresados del hospital por edad (los pacientes deben ser egresados al cumplir los 17 años y se depuran expedientes en archivo clínico cada 5 años), o bien para continuar vigilancia en su Hospital General de Zona tanto en el DF como en el interior de la República; en los 25 restantes no se encontró la información completa.

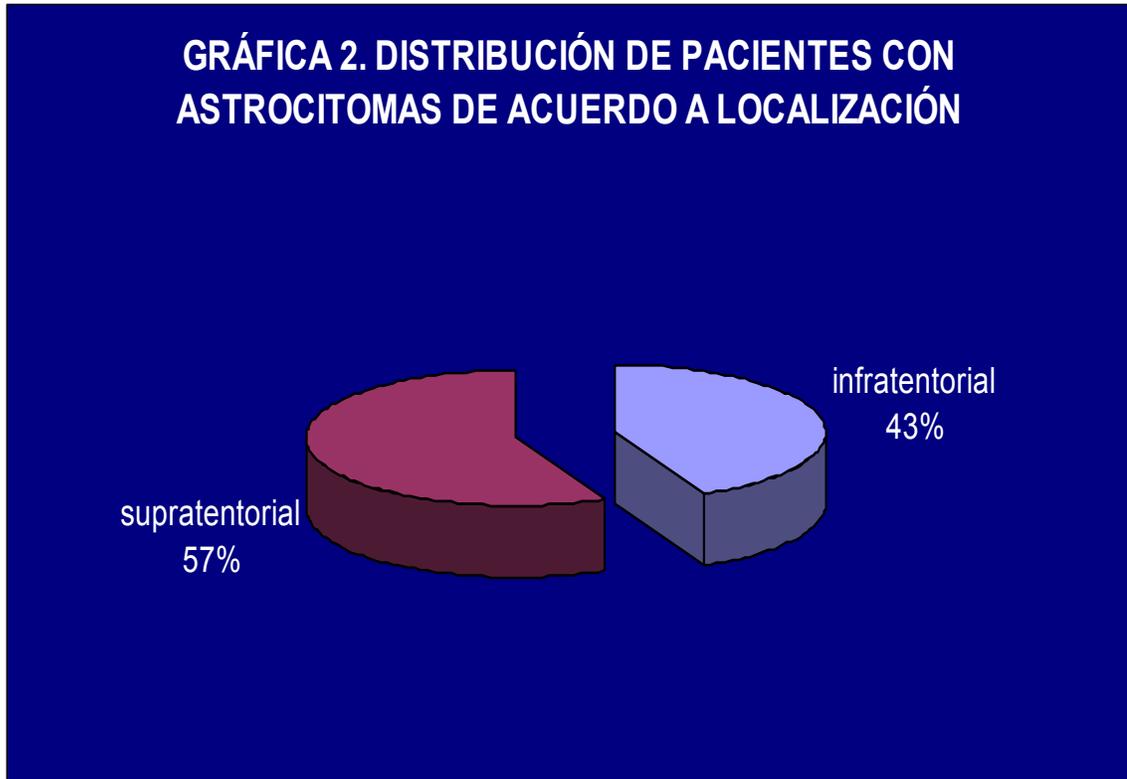
De los 100 pacientes que se incluyeron en el estudio, la distribución por sexo se comenta en la gráfica 1; con una relación de hombre - mujer de 1:1.17

**GRÁFICA 1. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON  
ASTROCITOMAS POR SEXO**

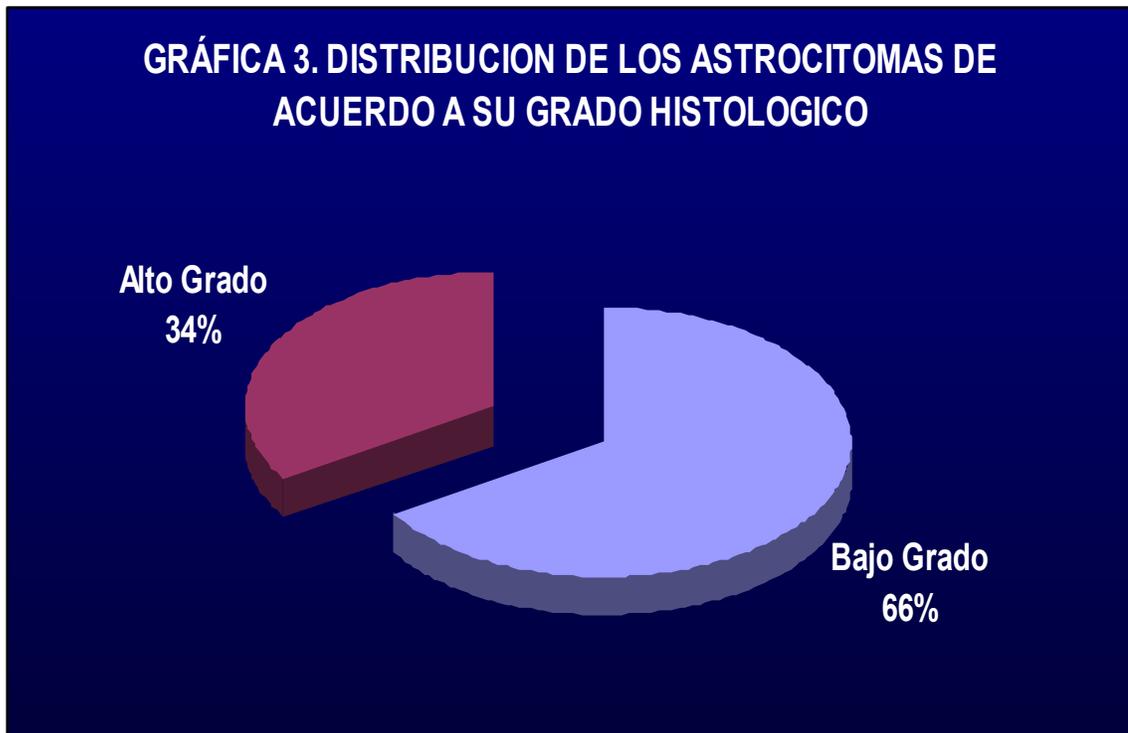


La media de edad fue de 6.7 años de edad, con pacientes desde los 6 meses a 16 años 10 meses de edad; 42 (42%) de ellos se encontraban entre los 4 y 6 años de edad y 14 (14%) fueron menores de 3 años de edad.

En cuanto a la localización del tumor, ésta se observa en la Gráfica 2



La gráfica 3 muestra la distribución de los pacientes con astrocitomas de acuerdo al grado histológico.



La distribución que se encontró de acuerdo al grado histológico y la localización se encuentra referido en la Tabla 1.

Tabla 1: Distribución de pacientes con astrocitomas de acuerdo a localización y grado histológico

Localización	Alto Grado	Bajo Grado	Total
Supratentorial	16	38	54
Infratentorial	3	1	4
Quiasma	1	3	4
Cerebelo	2	10	12
Tallo Cerebral	11	15	26
Total	33	67	100

El tratamiento quirúrgico fue limitado al haberse logrado la realización de resección parcial (por localización del tumor) en 48 pacientes (48%), biopsia por esterotaxia a 30 pacientes (30%) y resección total solo a 22 pacientes (22%)

Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, de acuerdo al momento del diagnóstico se administraron 4 diferentes modalidades del mismo (Tabla 2)

Tabla 2. Ciclo de quimioterapia utilizada

Quimioterapia	Frecuencia	Porcentaje
ICE	63	63%
Carboplatino	17	17%
BCNU	14	14%
ICE-Interferón	6	6%
Total	100	100%

En cuanto al tratamiento con radioterapia solo 45 pacientes lo recibieron, esto debido a que 14 pacientes eran menores de 13 años y del resto las condiciones clínicas de los pacientes no permitían su administración. La administración fue posterior a la cirugía y quimioterapia neoadyuvante. A los pacientes con tumores de bajo grado de malignidad se les administró solo a nivel del lecho tumoral y aquellos con astrocitoma de alto grado se les incrementó a nivel del sitio de tumor 10 Gy al tumor primario por semana en dosis fraccionada de 1.8 Gy en 5 sesiones por semana y en ocasiones de acuerdo a la extensión, también al neuroeje (8 casos): La dosis vario de acuerdo a la edad, remanente tumoral y peso de los pacientes administrándose desde 25 Gy hasta 59 Gy. (Tabla 3)

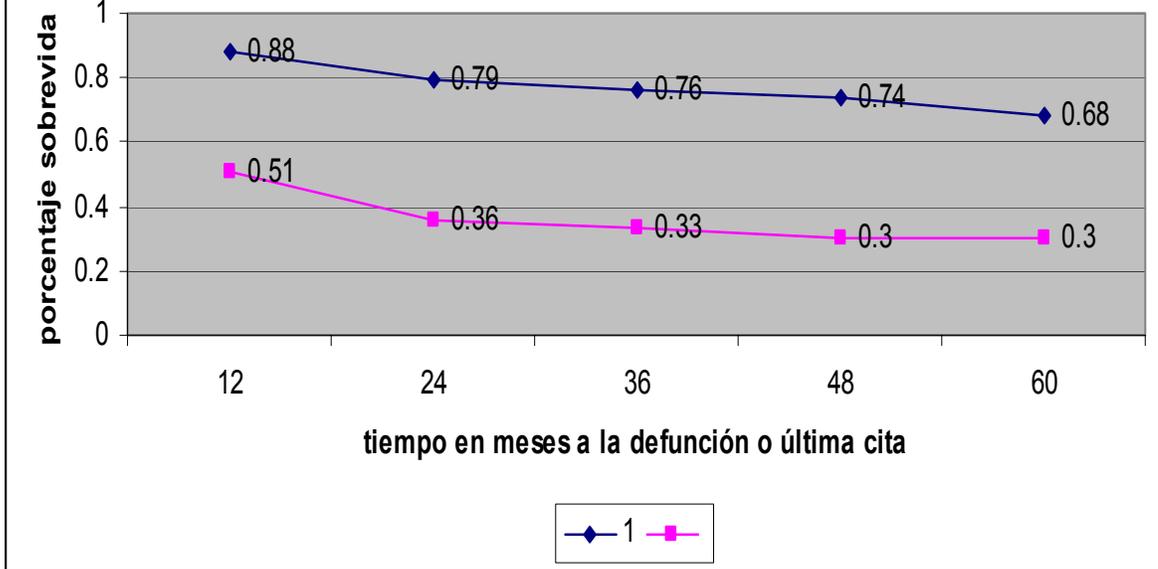
Tabla 3. Dosis de Radioterapia administrada a pacientes con astrocitoma

Radioterapia cGys	Número pacientes
25 a 35 Gy	12
35 a 45 Gy	11
45 o más Gy	20
Radiocirugía	2
Sin RT	55
Total	100

La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad comparativa por grado histológico, se expresa en la gráfica 5 y 6. En la gráfica 7 y 8 se observa la sobrevida global y libre de enfermedad para los astrocitomas.

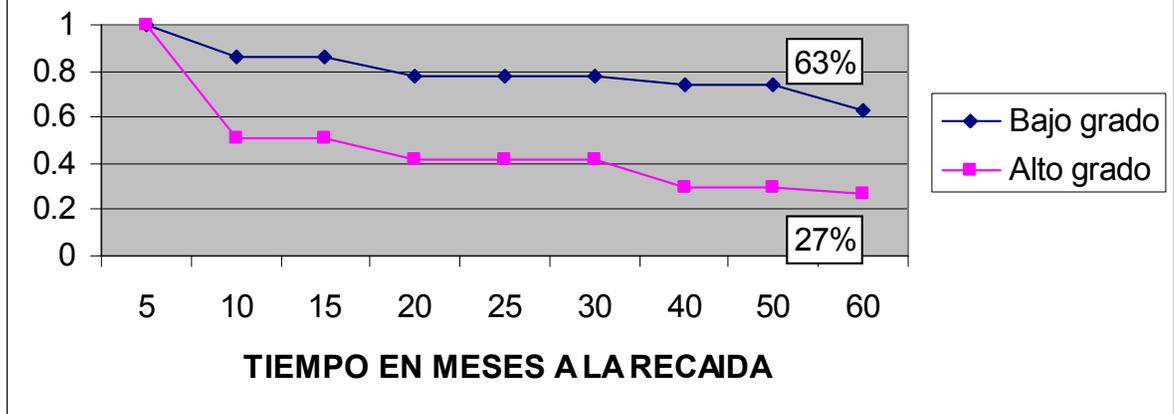
Encontramos que en los pacientes con astrocitomas de bajo grado presentan una sobrevida global a 1, 3 y 5 años de 88%, 76% y 68% (gráfica 9) respectivamente y sobrevida libre de enfermedad de 86%, 74% y 63% (gráfica 10). En los astrocitomas de alto grado sobrevida global a 1, 3 y 5 años de 51%, 33% y 30% (gráfica 11) y sobrevida libre de enfermedad de 51%, 30% y 27% (gráfica 12) respectivamente.

**Gráfica 5. Sobrevida Global en pacientes con astrocitomas de acuerdo a grado histológico**

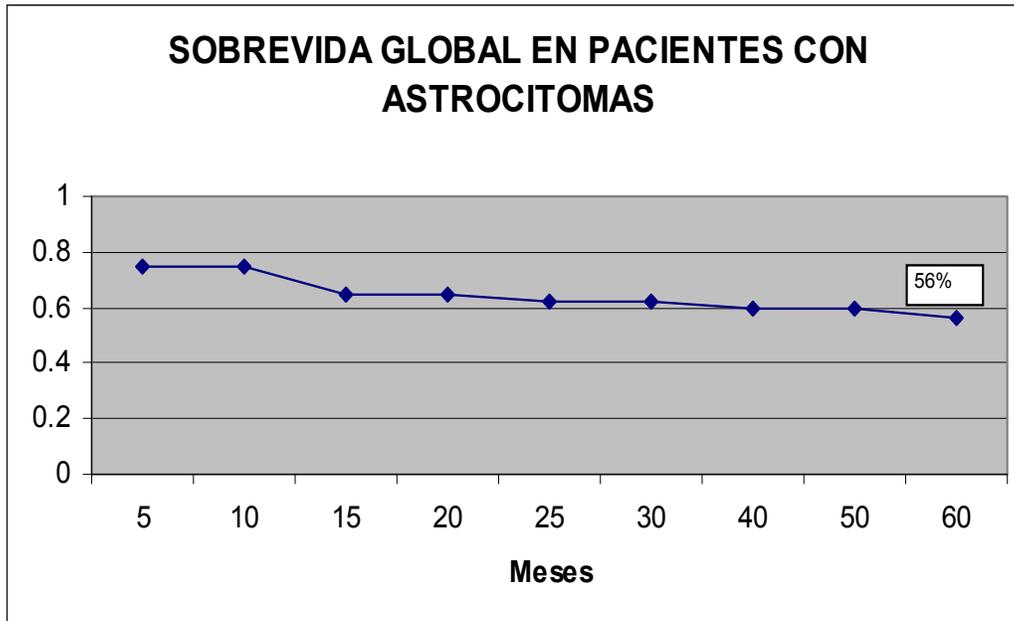


**Gráfico 6**

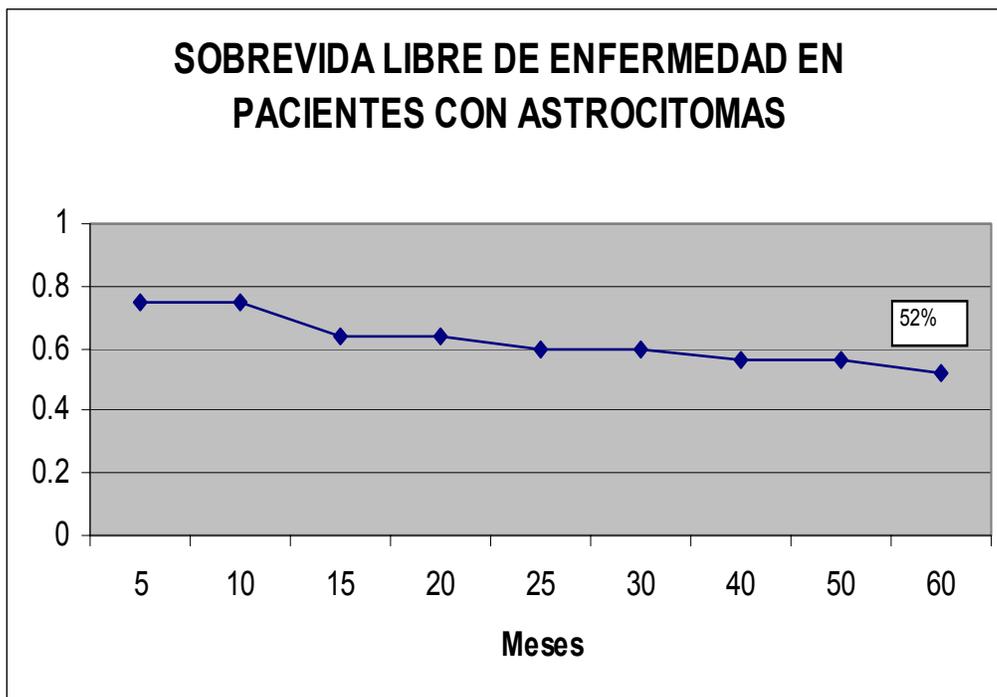
**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ASTROCITOMAS DE ACUERDO A GRADO HISTOLOGICO**



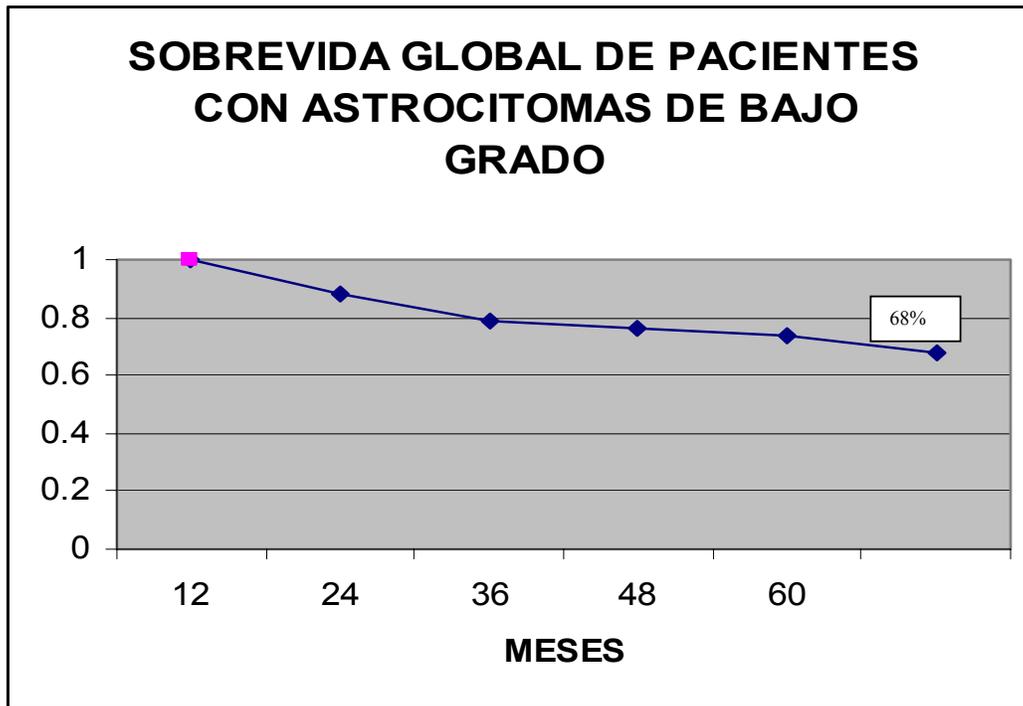
**Gráfico 7**



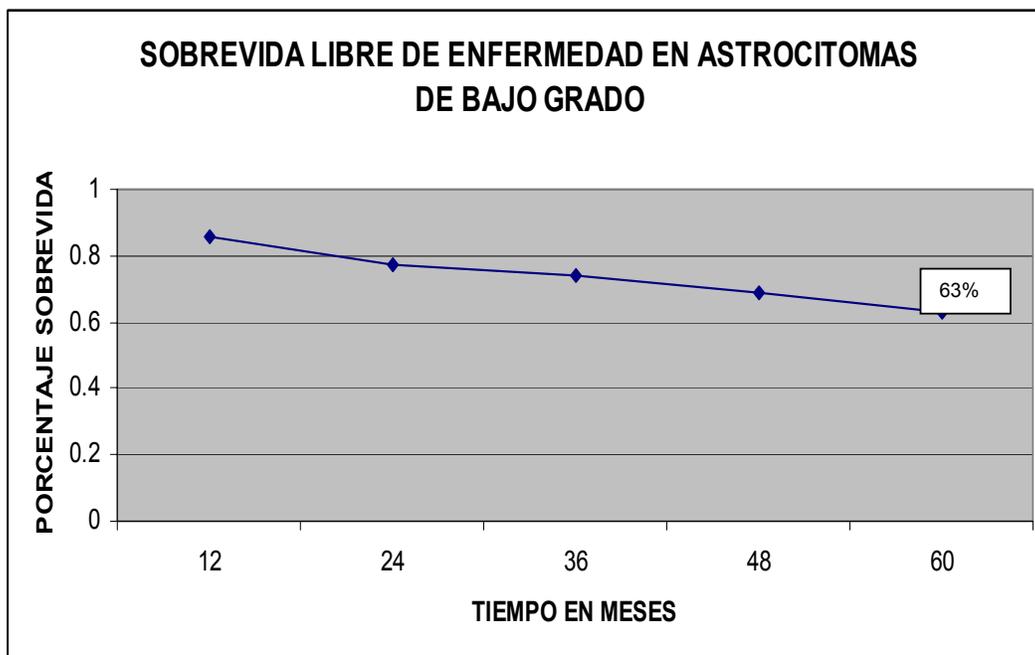
**Gráfico 8**



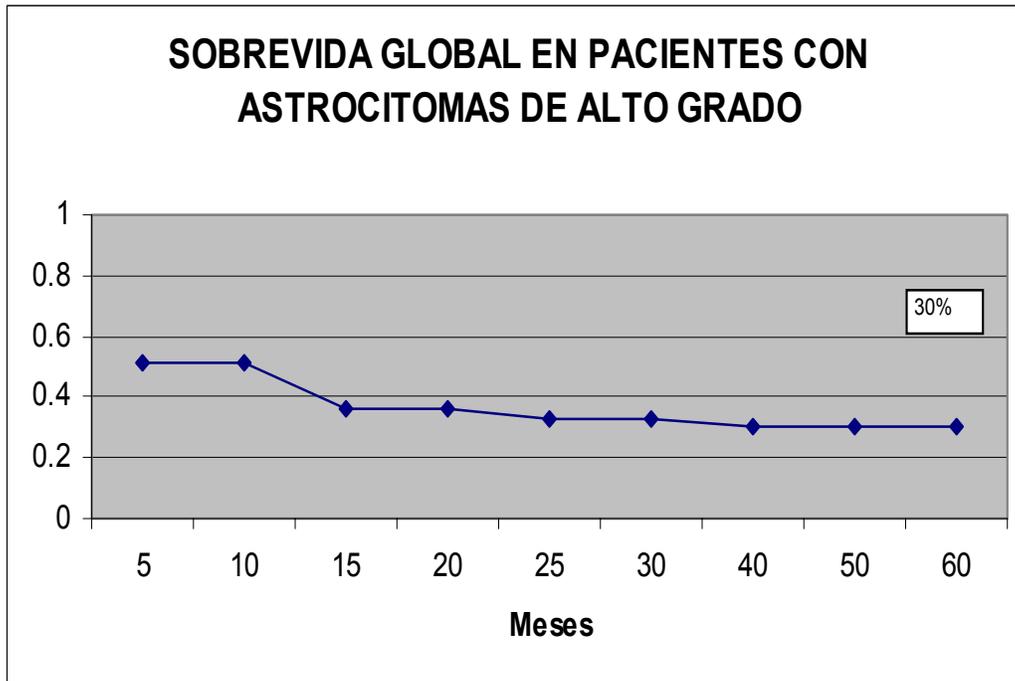
**Gráfico 9**



**Gráfico 10**



**Gráfico 11**



**Gráfico 12**

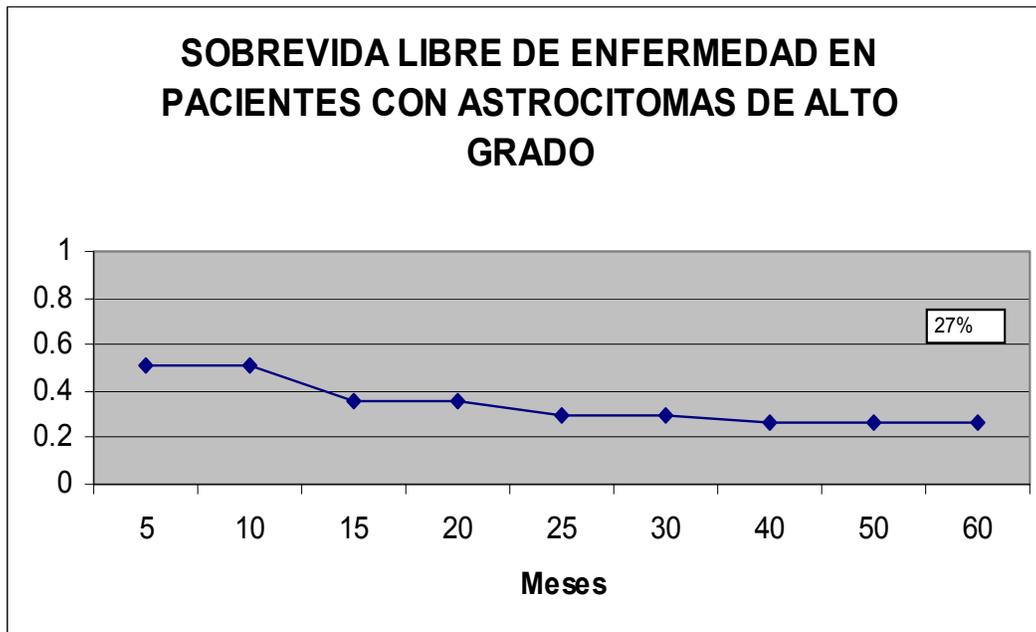


Tabla 4. Riesgos (razón de momios) en pacientes con astrocitomas

Factor de Riesgo	OR	IC 95%	Sobrevida	Long rank (p)
Grado histológico (alto grado)	5.06	2.06-12.39	30% vs 60% (bajo grado)	p= 0.0002
Localización (infratentorial)	4.63	1.96-10.85	13.8% vs 65.3% (supratentorial)	p= 0.005
Radioterapia	0.14	0.54-0.37	87% vs 53.7% (no administración)	p= 0.005
Recaída	1.119	0.369-3.842	42% vs 58% (no recaída)	p= 0.003
Biopsia	11.15	4.07-23.43	18.5% vs 87% (resección total)	P= 0.006

En nuestra muestra se encontró que los factores de mal pronóstico fueron la localización (OR 4.63; IC 95% 1.96-10.85), el grado histológico alto (OR 5.06; IC 95% 2.06-12.39), toma solo de biopsia (OR 11.15; IC 4.07-23.43).

Presentándose la administración de radioterapia como factor protector (OR 0.14; IC 95% 0.369-3.842).

No se comprobó ninguna protección relacionada a un tipo específico de quimioterapia ni influyeron en el desenlace las recaídas.

## **DISCUSIÓN:**

En un estudio poblacional Johannesen y cols.<sup>22</sup> analizaron la sobrevida a 20 años en pacientes con astrocitomas principalmente de alto grado, con una población de estudio que incluyó pacientes pediátricos encontrando una sobrevida promedio de 23 meses al año del diagnóstico, 13 a los 2 años y de 9 meses a los 5 años, lográndose llevar a cabo al lograr contar con un registro centralizado en su sistema de salud.

Desde 1996 en el estudio de Velásquez PL y cols.<sup>23</sup>, se inició en México, el registro prospectivo de los casos de nuevo ingreso de tumores del sistema nervioso central; para el período de 1996-1998 se atendió un total de 1 056 casos nuevos de cáncer en pediatría y se observó que el patrón de presentación de las diferentes neoplasias cambió; los primeros lugares los ocuparon las leucemias, los tumores del SNC y en tercer lugar los linfomas (43.9, 12.2, y 10.8% respectivamente); o sea, se encontró el patrón EUA/europeo, al previamente reportado en la población latina, en donde los tumores de SNC ocupaban el 3er lugar después de las leucemias y linfomas.

Leible BJ y cols.<sup>24</sup> reportaron en un estudio retrospectivo una sobrevida global en pacientes con astrocitomas de 81% después de resección total y parcial y radioterapia y del 50% sin radioterapia; a diferencia del estudio reportado por Langleben DD y cols.<sup>25</sup> en donde tras las mismas condiciones reporto una sobrevida a 5 años de 41% en quienes recibieron radioterapia y de 13% en quienes no.

En otro estudio realizado por Young J y cols.<sup>26</sup> la sobrevida global a 2, 5 y 10 años fue de 71%, 55% y 43% respectivamente y la sobrevida libre de enfermedad de 69%, 50% y 39% también respectivamente. Observó que el

riesgo de recurrencia o muerte ocurre durante los 3 a 4 primeros años al diagnóstico en los astrocitomas de bajo grado y en los de alto grado dentro de los primeros 2 años.

En el estudio realizado en 1998 en esta unidad <sup>21</sup>, donde se reportó la sobrevida en pacientes con astrocitomas se encontró una sobrevida global para todos los astrocitomas a 1 y 5 años del 80% y 52% respectivamente y sobrevida libre de enfermedad de 42% y 39%. En la estratificación por sitio de la tumoración la sobrevida global en localización supratentorial fue de 82 y 66% respectivamente, infratentorial de 100 y 80%, tallo cerebral de 76% y 34% respectivamente. De acuerdo al grado de malignidad los pacientes con tumor de bajo grado alcanzaron una sobrevida a 1 y 5 años hasta de un 100% a diferencia de los de alto grado con una sobrevida a un años del 24% lo que fue estadísticamente significativo.

Hess KR y cols.<sup>27</sup> reportó una sobrevida del 43% a 2 años de seguimiento en pacientes con astrocitomas de bajo grado y en los de alto grado a un año de 7%. Al relacionarlo con la resección quirúrgica se demostró una sobrevida global más alta en aquellos con resección total que en aquellos a los que solo se les realizó biopsia, logrando una sobrevida a 3 años en asociación con quimioterapia y radioterapia hasta el 40%

En esta serie en donde se incremento el número de casos estudiados observamos una distribución de acuerdo a grupos etareos similar a las reportadas en la bibliografía en donde la sobrevida en pacientes menores a 5 años al diagnóstico es menor independientemente del grado histológico. En cuanto al sexo nuestros hallazgos no concuerdan con la literatura mundial en donde se refiere cierto predominio por el sexo masculino.

Al comparar los tumores supratentoriales VS infratentoriales (donde se incluyeron a los tumores de tallo cerebral) encontramos diferencias estadísticamente significativas con una mejor sobrevida global en el primer grupo ( $p= 0.001$ ) lo cual es similar a lo ya reportado.

Encontramos que de acuerdo al grado histológico los pacientes con astrocitomas de bajo grado presentan una sobrevida global a 1 y 5 años de 88% y 68% respectivamente y sobrevida libre de enfermedad de 86% y 63%, y en los astrocitomas de alto grado sobrevida global a 1 y 5 años de 51% y 30% y sobrevida libre de enfermedad de 51 y 27% respectivamente lo que concuerda también con lo reportado en la literatura.

Todos los pacientes que tuvieron una localización a nivel de cerebelo y a nivel quiasma óptico presentaron una sobrevida a 5 años del 100% y 73% reportándose por grado histológico de bajo y alto grado de malignidad respectivamente.

Los resultados de este estudio, en correlación con el estudio realizado en 1998 <sup>21</sup> en esta unidad, muestran diferencias. En cuanto a la sobrevida global para los astrocitomas se encontró incremento hasta en un 8% y 16% al año y 5 años respectivamente, encontrando disminución en la sobrevida global en los astrocitomas de bajo grado hasta en un 32% a los 5 años relacionado con sitio de localización de la tumoración, la cual fue predominantemente a nivel de tallo cerebral.

Se demostró que los factores de mal pronóstico son semejantes a los reportados en la bibliografía siendo estos: el grado histológico del tumor, su localización y la resección quirúrgica.

Las pérdidas que se reportaron en nuestro estudio son del 35%, lo cual afecta la validez del estudio; a pesar de esto, consideramos que este estudio es significativo debido a que en la población mexicana, no se han realizado estudios con el número de pacientes incluidos en la cohorte: No obstante nuestros resultados ante esta pérdida no son definitivos y deben tomarse con cautela.

Actualmente en nuestro hospital se pretende realizar con la base de datos con la que ya contamos, un estudio sobre marcadores moleculares que nos permitan establecer en forma más precisa, como en otros centros hospitalarios anglosajones, el pronóstico y sobrevida de los pacientes con astrocitomas, permitiéndonos tener un conocimiento mas preciso acerca del comportamiento de estos tumores para ser más agresivos en la terapéutica.

## CONCLUSIONES:

1. Los factores de mal pronóstico en los pacientes pediátricos con astrocitomas en esta serie fueron: el grado histológico de la tumoración, la toma solo de biopsia por esterotaxia y la localización.

2. En cuanto a la sobrevida global, está se reportó a 1, 3 y 5 años respectivamente de 76%, 62% y 56% y la sobrevida libre de enfermedad en los mismos períodos de tiempo en 75%, 60% y 52% reporte que concuerda con lo descrito en la literatura. Se encontró incremento hasta en un 8% y 16% al año y 5 años respectivamente en la sobrevida global en correlación con la serie de nuestro hospital reportada en 1997

2a. La sobrevida global y libre de enfermedad reportada para astrocitomas de bajo y alto grado a 1, 3 y 5 años fue de 88%, 76% y 68% respectivamente y sobrevida libre de enfermedad de 86%, 74% y 63%

2b. En los astrocitomas de alto grado sobrevida global a 1, 3 y 5 años de 51%, 33% y 30% y sobrevida libre de enfermedad de 51%, 30% y 27% respectivamente

3. En la población mexicana éste es uno de los estudios sobre tumores de SNC, específicamente astrocitomas, en donde el número de pacientes incluidos es importante, por lo que brinda la oportunidad de establecer a través de él, nuevas propuestas de investigación encaminadas a la determinación de marcadores moleculares como parte del diagnóstico para establecer nuevas rutas terapéuticas.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.- Cohen KJ, Broniscer A, Glod J. Pediatric glial tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2001. Dec; 2:529-36
- 2.- Fajardo GA: Epidemiología descriptiva del cáncer en el niño. Ed Cuellar. Press 2002.
- 3.- Fernández C, Figallera-Branger D, Girard N, Bouvier-Labit C, et al. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors- a retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery.* 2003. Sept: 53:544-53.
- 4.- Deasi KJ, Nadkarni TD, Muzumdar DP. Goel A. Prognostic factors for cerebellar astrocytomas in children: a study of 102 cases. *Pediatr Neurosurg.* 2001 Dec;35:311-17.
- 5.- Kuriyama H, Lamborn K, O'Fallon J, Iturria N, Sebo T, Schaefer P, Scheithauer B, Buckner J, Kuriyama N, Jenkins R, Israel M. Prognostic significance of an apoptotic index and apoptosis/proliferation ratio for patients with high-grade astrocytomas. *Neuro-oncol.* 2002; 4:179-8
- 6.- Mandigers CM, Lippens RJ, Hoogenhout J, Meijer E, von Wieringen PM, et al. Astrocytoma in childhood: survival and performance. *Pediatr Hematol Oncol.* 1990;7:121-8.
- 7.- Furnari P, Huang H, Cavaneer W. Molecular biology of malignant degeneration of astrocytoma. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24: 41-49.
- 8.- Bernhardt T, Laursen H, Bojsen-Moller M, Gjerris F. Sub-classification of low-grade cerebellar astrocytoma: is it clinically meaningful?. *Childs Nerv Syst* 2003 Nov; 19 :729-35.

- 9.- Kajiwara Y, Yamasaki F, Hama S, Yoshioka H, Sugiyama K, Arita K. Expresión of survivin in astrocytic tumors: correlation with malignant grade and prognosis. *Cancer* 2003 Feb 15; 97:1077-83
- 10.- Kleihues PDR, Coons SW, Burger PC: Astrocytic tumors, in Kleihues PCW (eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the Nervous System. *Neurology* 2002; 44: 486-91
- 11.- Viano JC, Herrera EJ, Suárez JC. Cerebellar astrocytomas: a 24-year experience. *Childs Nerv Syst* 2001 Oct; 17:607-10
- 12.- Korkolopoulou P, Kouzelis K, Christodoulou P, Papanikolaou A, Thomas-Tsagli E. Expression of retinoblastoma gene product and p21 (WAF1/Cip 1) protein in gliomas: correlations with proliferation markers, p53 expression and survival. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998;95:617-24
- 13.- Shono T, Tofilon P, Bruner J, Owolabi O, Lang F. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas. Prognostic significance and molecular correlation. *Cancer Research* 2001; 61:4375-4381
- 14.- Gajjar A, Sanford RA, Heideman R, Jenkins JJ, Walter A, Li Y, et al. Low-grade astrocytoma: a decade of experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1997; 15:2792-9
- 15.- Lee HK, Chang EL, Fuller GN, Aldape KD, Atkinson GJ, Levy LB et al. The prognostic value og neurologic function in astrocytic spinal cord glioma. *Neuro-oncol* 2003; 5:208-13.
- 16.- López E, Sepúlveda A, Rivera H, Cerecedo F, Valdez M, Villasís M. Security and maximal doses the fluvastatin in pediatric cancer patients. *Arch Mes Res* 1999; 30:128-31.

- 17.- López E, Sepúlveda A, Rivera H, Cerecedo F, Hernández R, Ramon G, et al. Preirradiation ifosfamide carboplatin and etopósido for the treatment of anaplastic astrocytomas and glioma multiforme: phase II study. Arch Med Res 2000;31: 186-90
- 18.- Hilton DA, Love S, Barber R, Ellison D, Sandeman DR Accumulation of p53 and Ki-67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy. Neurosurgery. 1998;42:724-9
- 19.- Jackson RJ, Fuller GM, Abi-Said D. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. Neurooncology 2001; 3: 193-200
- 20.- Endo H, Kumabe T, Jokura H, Shirane R, Ariga H, Takasai Y, Yoshimoto T. Leptomeningeal dissemination of cerebellar malignant astrocytomas. J Neurooncol 2003;63:191-9
- 21.- López-Aguilar E, Cerecedo Díaz F, Sepúlveda Vildosola A, Rivera Márquez H, et al. Astrocitomas en Pediatría. Factores Pronósticos y sobrevida. Gac Méd Méx 1998; 133 :231-35
- 22.- Johannesen CB, Viano JC, Hewerg EJ, Suárez JJ. Cerebellar astrocytomas: the prognostic factors. Childs Nerv Syst 2001; 17: 607-12
- 23.- Velázquez PL, López AE, Fajardo GA. Epidemiología de los tumores de sistema nervioso central en el Distrito Federal. Bol Med Hosp. Infant Mex 1996; 53: 128-34
- 24.- Leible BJ, Helseth TR, Sheie DD, Skullerud KF, Lurdar TJ. Long – term outcome after resection and radiotherapy of astrocytomas in childrens and young adults (0-19 years): report of 110 consecutive cases. Pediatr Neurosurg 2002; 37: 71-80

25.- Langleben DD, Segall GM. PET indifferntiation of recurrent grain tumor from radiation injury. Clin cancer res 2000; 34: 181-87.

26.- Young J, Ries L, Silverberg E, Horm J, Hiller R. Cancer incidentes survival and mortality for children younger tan age 15 years. Cancer 2004; 58: 598-62

27.- Hess KR, Albert FK, Hearshen D, Scarpate L. Extent of resection a prognostic variable in the tratment of gliomas. Neurosurgery 2002; 3: 43-60

# ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

- ❖ Nombre \_\_\_\_\_
- ❖ Afiliación \_\_\_\_\_
- ❖ Sexo \_\_\_\_\_ Fecha Nacimiento \_\_\_\_\_
- ❖ Edad \_\_\_\_\_ Fecha Diagnóstico \_\_\_\_\_
- ❖ Fecha Recíada \_\_\_\_\_ Fecha Defunción \_\_\_\_\_
- ❖ Fecha última cita \_\_\_\_\_ Fecha Cirugía \_\_\_\_\_
- ❖ Número reporte de patología) \_\_\_\_\_
- ❖ Grado Histológico de acuerdo a OMS

( ) Grado I      ( ) Grado II      ( ) Grado III      ( ) Grado IV

- ❖ Grado Histológico Kernohan

( ) Bajo Grado                      ( ) Alto Grado

- ❖ Localización de tumor \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- ❖ Cirugía realizada (Fecha de la misma, total, parcial, biopsia por esterotaxia, número de las mismas, hallazgos) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- ❖ Quimioterapia utilizada (tipo de quimioterápicos utilizados, número de ciclos, tiempo de aplicación de la misma, asociación con radioterapia y cirugía) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- ❖ Radioterapia utilizada ( dosis, número de sesiones, asociación con quimioterapia y cirugía, aplicación o no a neuroeje) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- ❖ Comentarios \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- ❖ Elaboró \_\_\_\_\_
- ❖ Fecha elaboración \_\_\_\_\_

ANEXO 2:Tabla 1. Características de los niños con astrocitoma.  
(n = 100)

		Frecuencia
Edad en años cumplidos, media (1 DS)		6.7 (3.5)
Sexo	masculino	46
	femenino	54
Grado histológico	Bajo grado	66
	Alto grado	34
Localización	Supratentorial	57
	Infratentorial	43
Resección tumoral	Total	22
	Parcial	48
	Biopsia por esterotaxia	30
Número de cirugías	1	83
	2	16
	3	1
Quimioterapia	ICE	63
	Carboplatino	17
	BCNV	14
	ICE interferón	6
Radioterapia	2500 a 3500 Gys	12
	3500 a 4500 Gys	11
	4500 0 más Gys	20
	radiocirugía	2
	No recibieron	55

**Variables independientes:**

1.- Clasificación histológica: Sistema de gradificación para astrocitomas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Definición conceptual: Sistema de grados histológicos de astrocitomas, universalmente aceptado, basado en el pleomorfismo nuclear, actividad mitótica, celularidad, necrosis y proliferación celular.

<b>Grado</b>	<b>Designación</b>	<b>Características</b>
<b>I</b>	Astrocitoma pilocítico	Astrocitoma bien circunscrito de crecimiento muy lento, muchas veces quístico con patrón bifásico, variando de proporción con células bipolares compactas a células multipolares con estroma laxo y microquístico
<b>II</b>	Astrocitoma difuso	Neoplasia astrocítica con alto grado de diferenciación, de crecimiento lento e infiltración difusa a estructuras cerebrales vecinas.
<b>III</b>	Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma difusamente infiltrante con anaplasia focal o dispersa y acentuada proliferación.
<b>IV</b>	Glioblastoma multiforme	Neoplasia poco diferenciada con polimorfismo celular, atipia nuclear, alta actividad mitótica y proliferación vascular

Definición operacional: Se revisaran las laminillas teñidas con tinciones de rutina (H&E) evaluándose el grado histológico de acuerdo a las características previamente descritas.

Categoría: Cualitativa

Escala: Ordinal

**Variables dependientes:**

1.- Sobrevida:

Definición conceptual: Tiempo transcurrido después de su diagnóstico histológico hasta la muerte o sobrevida a 5 años (con cortes a 1 y 2 años).

Definición operacional: Se revisara el expediente clínico cuantificándose el tiempo de sobrevida en meses desde el momento de su diagnóstico histopatológico a 5 años o hasta su muerte.

Categoría: Cuantitativa

Escala: Intervalo (1, 3 y 5 años)

**Variable de confusión:**

**1.- Localización de la neoplasia:** Localización anatómica de la lesión en el cerebro

Definición conceptual: La localización anatómica del tumor en el cerebro, de acuerdo a la TAC.

Definición operacional: Los datos de localización anatómica serán tomados del expediente clínico, de acuerdo a la TAC

1.- Hemisferios cerebrales                      2.-Núcleos cerebrales                      3.- Cerebelo

4.- Protuberancia/Puente                      5.- Medula espinal

Categoría: Cualitativa                      Escala: Nominal politómica

**2.- Resección Quirúrgica:** Extirpación de la masa tumoral en forma total o parcial

Definición conceptual: extirpación quirúrgica de la tumoración de acuerdo a su localización y extensión en forma parcial o total, así como número de eventos quirúrgicos requeridos

Definición operacional: se revisara expediente clínico, identificándose en hojas de procedimiento quirúrgico el tipo de cirugía realizada, así como el número de eventos quirúrgicos a los que fue sometido

Categoría: Cualitativa                      Escala: Nominal politómica

**3.- Radioterapia:** Número de ciclos de RT y cGy utilizados

Definición conceptual: Número de ciclos de RT a los que el paciente fue sometido, así como la RT a neuroeje realizado.

Definición operacional: Se revisara expediente clínico, identificándose la RT a la que el paciente fue expuesto, así como la RT realizada a neuroeje, con número de ciclos realizados

Categoría: Cualitativa                      Escala: Nominal politómica

**4.Quimioterapia:** número de antineoplásicos requeridos así como ciclos aplicados

Definición conceptual: tipo de medicamentos antineoplásicos administrados y su relación en tiempo con la RT y resección quirúrgica

Definición operacional : Se revisará expediente clínico identificandose la QT aplicada, el número de ciclos así como el tiempo de su aplicación: prequirúrgica o postquirúrgica, asociada o no a RT.

Categoría: Cualitativa                      Escala: Nominal politómica