



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON ASTROCITOMAS EN EL CMN  
"LA RAZA" DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
P E D I A T R I A**

**PRESENTA:**

**DR. YAIR HUMBERTO GONZALEZ TUYUB**

**ASESORES:**

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX  
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER**



**MEXICO, DF.**

**JULIO 2015**



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**  
**HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**  
**HOJA DE FIRMAS.**

---

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX  
JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
DEL HG “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA” U.M.A.E. “LA RAZA”

---

DR. YAIR HUMBERTO GONZÁLEZ TUYUB  
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE PEDIATRIA  
DEL HG “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA” U.M.A.E. “LA RAZA”

---

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER  
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA  
CLÍNICA CMNSXXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 19/06/2015

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON ASTROCITOMAS EN EL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-84

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**SOBREVIVENCIA DE NIÑOS CON ASTROCITOMAS EN EL CMN  
“LA RAZA” DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

### **A DIOS:**

Agradezco a nuestro señor por darme la oportunidad de llegar hasta aquí, ya que gracias a él concluyo uno más de mis sueños; por ayudarme, protegerme y resguardarme en este largo camino. Solo con tu ayuda mi Dios seguiré logrando cada una de mis metas, tengo fe en ti y en que tu presencia seguirá iluminando y llenando de sabiduría mi vida.

### **A MIS PADRES:**

Agradezco a Dios el haberme dado los padres maravillosos que siguen a mi lado, pues con su apoyo incondicional hasta el día de hoy, sigo logrando cada una de mis metas; les agradezco infinitamente su paciencia, comprensión, compañía, consejos y sobre todo su amor, que han formado el hombre de bien que ahora soy.

### **A MI ASESORA DE TESIS:**

Gracias Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre por ser mi guía en la realización de la presente tesis, quien me facilito los medios para ver culminada esta interesante investigación, la estoy inmensamente agradecido por la valiosa ayuda, paciencia, comprensión, tiempo y conocimientos que ahora se ven reflejados en las próximas líneas de la presente.

## INDICE.

RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
JUSTIFICACION	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
PREGUNTA DE INVESTIGACION	30
OBJETIVO GENERAL	30
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	32
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
FACTIBILIDAD	34
RESULTADOS	35
DISCUSION	42
CONCLUSIONES	46
ANEXOS	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49



ANAYA-AGUIRRE SUSANA ELIZABETH, SÁNCHEZ-FÉLIX SANDRA ALICIA, GONZÁLEZ-TUYUB YAIR HUMBERTO, VILLASIS-KEEVER MIGUEL ÁNGEL.

SOBREVIDA DE NIÑOS CON ASTROCITOMAS EN CMN “LA RAZA” DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012. ANAYA-AGUIRRE SUSANA ELIZABETH, SÁNCHEZ-FÉLIX SANDRA ALICIA, VILLASIS-KEEVER MIGUEL ÁNGEL.

**Resumen:** Los gliomas son un grupo heterogéneo de tumores que histológicamente se clasifican en los de bajo y alto grado.<sup>14</sup> En la población pediátricas los gliomas de bajo grado son los más frecuentes, representando hasta un 30-50%.<sup>15</sup> Los niños tienen mejor supervivencia que los adultos. La supervivencia en el estudio de M.J Partal Souto *et al* del 2013, se reportó una serie global de hasta un 88.3% y en los que se realizó resección total del 100%.<sup>16</sup> En el estudio Enrique Lopez *et al* del 2009, la sobrevida global para todo el grupo en general fue de 80, 61 y 49%, a uno, cinco y 10 años.<sup>53</sup> **Justificación:** Es importante determinar la sobrevida en pacientes con Astrocitomas en servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza con la finalidad de analizar si los tratamientos han funcionado. **Objetivo:** Determinar la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses de edad con diagnóstico de astrocitomas en el periodo comprendido del 2002 al 2012. **Material y métodos:** Tipo de estudio: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal. A todos los pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses con diagnóstico de astrocitomas que cumplieron con los criterios de selección se realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia, tratamiento, resultados del mismo y evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes. **Análisis estadístico.** El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon. **Resultados.** Fueron 44 pacientes 22 hombres y 22 mujeres edad promedio al diagnóstico de 8.8 años (106 meses) cuando se encontraban en cualquier otra localización y cuando se encontraban en tallo cerebral un promedio de edad de 5.3 años (64 meses). 30 pacientes con astrocitomas de cualquier otra localización y 14 pacientes con astrocitomas de tallo cerebral. Supervivencia global a 5 años: 65.9%. Cuando a los pacientes se les suspendió el tratamiento y entraron a vigilancia hasta la primera recaída tuvieron una sobrevida libre de enfermedad del 59%. **Conclusiones.** La Supervivencia global a 5 años: 65.9% (N = 44). La sobrevida libre de enfermedad del 59% (n=26/44).

## MARCO TEORICO.

### CÁNCER A NIVEL MUNDIAL.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Se diagnosticaron en total 14.1 millones de casos nuevos y 8.2 millones de muertes en 2012, La mayor parte cánceres diagnosticados eran pulmonar (1.82 millones), mama (1.67 millones) y colorrectal (1.36 millones); las causas más comunes de muerte fueron el cáncer de pulmón (1.6 millones de muertes), el cáncer de hígado (745,000 muertes), y el cáncer de estómago (723,000 muertes). Las tasas globales de incidencia son casi un 25% mayor en los hombre (205 por cada 100,000) que en mujeres (165 por cada 100,000), las tasas de incidencias en hombres varían a través de diferentes regiones del mundo, de 79 por cada 100,000 en el oeste de África a 365 por cada 100,000 en Australia/Nueva Zelanda, con altas tasas de cáncer de próstata que hacen un significativa contribución a este último. Hay menos variaciones en las mujeres, las tasas de incidencia van del 103 por cada 100,000 en Centro-sur Asia a 295 por cada 100,000 en América del Norte. En cuanto a la mortalidad, el riesgo de morir por cáncer entre los hombres es más alta en Centroamérica y Europa del Este (19%) y la más baja en África occidental (7%). Por el contrario, el mayor riesgo de muerte por cáncer en las mujeres es en Melanesia y África del Este (ambos 12%), y la más baja en Asia del Este (8%) y Centro-Sur de Asia (7%). En el continente americano la incidencia en 2012 fue de 2.89 millones, y causo 1.3 millones de muertes, de las cuales el 47% fueron en América latina y el caribe. Se espera que la mortalidad por cáncer en las Américas, aumente hasta 2.1 millones en el 2030.<sup>1</sup>

La mortalidad, en adultos por cáncer, en los Estados Unidos, según estadísticas del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (Center of Disease Control [CDC]) en 2011 fue en primer lugar Cáncer de Pulmón 46.0 por cada 100,000 habitantes, segundo lugar Cáncer de mama 21.5 y en tercer lugar Cáncer de Próstata 20.8.<sup>2</sup>

## **CÁNCER EN LA INFANCIA.**

El cáncer en niños se consideran como una enfermedad relativamente rara ya que 1 de cada 600 niños pueden desarrollarla hacia los 16 años de vida, representando del 1 al 5% del total de las neoplasias en la población con cáncer.<sup>3</sup>

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000), así mismo el cáncer es la segunda causa de muerte en menor a nivel mundial. Cada año, más de 160 000, menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamientos diferencia de los países en vía de desarrollo en los cuales más de la mitad 60%, mueren.<sup>4</sup>

Por parte del centro de control y prevención de enfermedades (Center of Disease Control [CDC]), Estados Unidos en 2011, reportó una incidencia de cáncer en niños entre 0 a 14 años con leucemias y enfermedades mieloproliferativas de 52.9; entre 15 a 19 años 47.8 por cada millón de habitantes respectivamente, en segundo lugar entre 0 a 14 años, neoplasias cerebrales y otras del sistema nervioso central fue de 33.9; entre 15 y 19 años fue de 31.5 y finalmente en tercer lugar, las neoplasias retículo endoteliales y linfomas. De 0 a 14 años fue de 19.6 y entre 15 y 19 años de 27.2.<sup>5</sup>

En tanto la tasa de mortalidad, del centro de control y prevención de enfermedades (Center of Disease Control [CDC]), en el registro estadounidense del 2011, se reportaron de 0 a 14 años: en sistema nervioso y cerebro 0.7 por cada 100 000 habitantes, leucemia 0.6 y en tercer lugar otros tumores con 0.4 por cada 100 000 habitantes.<sup>6</sup>

## **CÁNCER EN MÉXICO.**

En México, durante el 2010, del total de egresos hospitalarios por tumores, 56% don debidos a tumores malignos; para el caso de la población infantil y joven (menores de 20años), la proporción de egresos hospitalarios por tumores malignos en relación

con los tumores en general es más alta que la población adulta (71.8% y 53.4% respectivamente).<sup>7</sup>

El cáncer cobra la vida de casi 80 000 mexicanos al año, es la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. La mayoría de las muertes no se pueden evitar porque se detectan en etapas avanzadas. En tanto la incidencia en hombres es de alrededor de 66 000 casos al año, mientras que en las mujeres es más de 82 000.<sup>7</sup>

Durante 2010 en México, 57 de cada 100 menores de 20 años con tumores malignos lo padecen en órganos hematopoyéticos. El 86.3% de las defunciones por tumores en la población menor de 20 años en México, durante 2011 es debida a tumores malignos. De cada 100 mujeres de 20 años y más, con tumores malignos en 2010, 24 tienen cáncer de mama; 8 de cada 100 hombres de 20 años y más con cáncer, presentan neoplasia de próstata.<sup>7</sup>

En 2011 de cada 100 defunciones por tumores malignos en hombres de 20 años y más, 17 fallecen por cáncer de próstata 13 de bronquio y pulmón y 9 de estómago. Las principales causas de muerte por tumores malignos en mujeres de 20 años y más en 2011, son por cáncer de mama y cérvico-uterino. Por su parte, la organización panamericana de la salud (OPS), reporta que de 2007 a 2009 en América Latina, la tasa de mortalidad estandarizada a consecuencia de cáncer maligno es de 110.7 muertes por cada 100 000 habitantes. Las tasas más altas en la región se localizan en: Uruguay 168.4 por cada 100 000 habitantes, Cuba 143.3 y Perú 136.6; México como resultado de los esfuerzos que se han llevado a cabo en materia de prevención, atención oportuna y sensibilización, tiene la tasa más baja de Latinoamérica (75.4 por cada 100 000 habitantes).<sup>7</sup>

## **CÁNCER EN NIÑOS MEXICANOS.**

En nuestro país, tanto el sistema nacional de vigilancia epidemiológica (SINAVE), como el registro nacional del cáncer en niños y adolescentes (RCNA) registraron en

menores de 20 años entre 2005 y 2010, 3569 casos nuevos, con ligero predominio en el sexo masculino (54.9%); en cuanto a la frecuencia de los casos, en el grupo de 10 a 14 años fue de 54%, seguido del grupo de 5 a 9 años, con 30%.<sup>8</sup>

Aproximadamente cada año, 7000 niños adquieren la enfermedad y sólo 1500 cuentan con seguridad social, dichos casos incidentes, sumados a los prevalentes, hacen que anualmente cerca de 18 000 niños y adolescentes requieren atención oncológica, de los cuales 10 000 corresponden a la población sin seguridad social. Los tratamientos para padecimientos, como las neoplasias malignas, tienen un alto costo; la leucemia por ejemplo, cuyo tratamiento ideal (trasplante de médula ósea) en promedio cuesta 250 000 dólares americanos. La población inscrita en el registro nacional en niños y adolescentes durante el periodo 2005-2010, tiempo de vigencia de dicho sistema de registro, asciende a 3569 pacientes; 53.4% en el grupo de 10 a 14 años y 30.7% en el grupo de 5 a 9 años. En un periodo de 5 años la mayor incidencia relativa por millón de habitantes fue: Baja California Sur fue de 147, seguida por Colima (93), Durango (88), Sonora (87), Sinaloa (82) y Tamaulipas (59). Asimismo, las de menor incidencia fueron: Coahuila (5), Hidalgo (6.2) y Nuevo León (6.6).<sup>9</sup>

El panorama actual en México, se estima que existen anualmente entre 5000 y 6000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10%, y los tumores del sistema nervioso central el 10%. La sobrevivencia estimada en México, es del 56% del diagnóstico. La razón de incidencia de casos de cáncer es de 9 casos por 100 000 menores de 18 años para población no derechohabiente en la república mexicana.<sup>10</sup>

México tiene un promedio anual de 2150 muertes por cáncer infantil en la última década. El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años de edad conforme a las cifras preliminares 2013 reportadas en el sistema estadístico epidemiológico de las defunciones.<sup>10</sup>

El análisis del paciente por edad y sexo, muestra que la mayoría de los pacientes con remisión, se ubican en el grupo de 10 a 14 años y pertenecen mayoritariamente al sexo masculino. Por el contrario cuando se trata de pacientes que abandonaron el tratamiento, estos son en mayor proporción mujeres (75%) y pertenecen al grupo de 10 a 19 años. De acuerdo con los datos de RCNA, se tiene actualmente un porcentaje de remisión del 57.3% de los casos en los cuales se ha registrado su evolución, para mortalidad corresponde el 28% y para abandono el 7.5%

## **INCIDENCIA Y FRECUENCIA DE CÁNCER INFANTIL EN EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

En México, sólo se cuenta con un registro de base poblacional para niños menores de 14 años, derechohabientes del IMSS, que se inició en 1996 y continúa vigente. Con los datos colectados, se ha establecido una incidencia general que oscila entre 67 y 203 por 10<sup>(6)</sup>; los principales grupos de cáncer son leucemias, tumores del sistema nervioso central y linfomas. Por otra parte, se han encontrado aspectos específicos propios de los niños mexicanos: La incidencia de leucemia es 55 por 10<sup>(6)</sup> una de las más altas en el mundo y una incidencia menor de neuroblastomas en comparación con los países desarrollados (3.6 vs 10.5 por 10<sup>(6)</sup> respectivamente).<sup>11</sup>

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, se registraron 3238 casos en el periodo de 1996-2007 en 5 estados (DF, Estado de México, Morelos, Guerrero y Chiapas). La distribución porcentual de los casos, según grupos de neoplasias, mostró en primer lugar a las leucemias, en segundo lugar los tumores del sistema nervioso central y en tercero los linfomas, con 46.1, 12.0 y 10.8% respectivamente, que en conjunto comprenden 64.9% del total de cánceres; los niños estadounidenses tienen el mismo patrón que los mexicanos, la diferencia se encuentra en los porcentajes y no en el orden de los grupos de neoplasias señalados; específicamente en los niños estadounidenses, la frecuencia de distribución de las leucemias, tumores del sistema nervioso central y linfomas es de 31.8, 20.4 y 10.8%, respectivamente. Como se puede observar los niños mexicanos, tienen un

mayor porcentaje de leucemias (46.1% vs 31.5%); situación similar en cuanto a los linfomas y muy diferente en relación con los tumores del sistema nervioso central (10.8% vs 20%).<sup>12</sup>

De acuerdo con la edad de presentación, la incidencia más alta se encuentra entre los menores de 1 año y de 1 a 4 años (136.3 y 164 respectivamente), posteriormente disminuye en el grupo de 5 a 9 (95.2) y aumenta en el grupo de 10 a 14 (114.7). Es importante destacar que la incidencia en los menores de 1 año es muy baja en comparación con la de los niños estadounidenses 136.3 vs 251.3, y es probable que esto se deba a una alta mortalidad y, por ende, a una baja supervivencia en los niños mexicanos. De manera general, la incidencia según sexo es un poco mayor en el masculino (razón masculino -femenino 1.1/1) y sólo en los linfomas, la incidencia es casi 2.5 veces a favor de los hombres (razón masculino-femenino 2.4) sin embargo en el resto de los tumores la incidencia es muy similar para ambos sexos.<sup>12</sup>

En relación a niños mexicanos, los primeros tres tipos de cáncer reconocidos fueron, leucemias, sistemas del sistema nervioso central y linfomas, pero dentro de los registros se suman en la lista de forma descendente: el retinoblastoma, tumores renales, hepáticos óseos y entre el sexto y el séptimo a nivel mundial y literatura nacional, los tumores de tejidos blancos, forman un conjunto de neoplasias con características singulares.<sup>12</sup>

## **ASTROCITOMAS INFANTILES.**

En 1853 *Rudolph L. K. Virchow* (1851-1902) señaló la existencia de células derivadas del ectodermo y presentes en el sistema nervioso, a las que denominó neuroglías.<sup>20</sup>

Multitud de funciones se le han reconocido a estas células de sostén, función protectora, secretora, aislante, partícipes del recambio nutricional entre la sangre y las neuronas, transportadoras de sustancias y la propiedad en ocasiones de reproducirse. Entre las neuroglías se encuentran los astrocitos, células de aspecto estrellado constituidas por una porción central donde radica el núcleo y por un

conjunto de prolongaciones grandes y numerosas. Existen dos tipos de astrocitos, los protoplasmáticos en la sustancia gris y los fibrosos en la sustancia blanca en general, constituyen la mayoría de las células intraparenquimatosas de la sustancia blanca, de ahí que los astrocitomas constituyen del 70 al 75% de los gliomas del sistema nervioso central.<sup>21</sup>

Los tumores del sistema nervioso central, son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica. Dentro de ellos los gliomas son sin duda el subtipo más común representando según las series del 46 al 70% de todos ellos.<sup>13</sup>

Los gliomas son un grupo heterogéneo de tumores que se clasifican histológicamente según los criterios de la organización mundial de la salud publicados en 2007 en 2 grupos, los de bajo y los de alto grado.<sup>14</sup> En la población pediátricas los gliomas de bajo grado son los más frecuentes, representando hasta un 30-50% de todos los tumores de sistema nervioso central.<sup>15</sup>

Según la clasificación de la OMS, los gliomas de bajo grado se pueden a su vez, clasificar como tumores de grado 1 (astrocitoma pilocítico, astrocitoma subependimario de células gigantes) o de grado 2, astrocitomas difuso (fibrilar, gemistocítico o protoplásmico) astrocitoma pilomixoide, xantoastrocitoma pleomórfico, tumores oligodendrogiales. Su localización más frecuente es cerebelo y fosa posterior sin embargo pueden aparecer en cualquier lugar del sistema nervioso central.<sup>16</sup> Los gliomas de alto grado, se clasifican a su vez de acuerdo a la OMS en grado 3 (astrocitoma anaplásico) con gran actividad mitótica y grado 4 (glioblastoma multiforme) que muestra proliferación microvascular, necrosis u ambas características, siendo este último el más agresivo; la localización más frecuente de ambos es a nivel supratentorial.<sup>17</sup>

En conjunto, el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme representan más de la mitad de todos los tumores astrocitarios, siendo estos últimos los tumores intracraneales primarios más frecuentes, 15 a 20% de todos los tumores intracraneales y 50% de todos los gliomas.<sup>18</sup>



## **EPIDEMIOLOGIA.**

En la estadística de cáncer de niños derechohabientes del IMSS, existen los tumores del sistema nervioso central que representan el 12% de todos los tumores, de los cuales el 5.2% corresponde a los astrocitomas. Dirigiendo esta trabajo a los tumores astrocíticos en la edad pediátrica.<sup>12</sup>

Los tumores del sistema nervioso central, son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica; los astrocitomas constituyen aproximadamente un 40%, con una incidencia en México de 17 casos por millón por año. El subtipo histológico más común de astrocitoma en los niños es el pilocítico juvenil (grado 1).<sup>19</sup>

En lo referente a los tumores del sistema nervioso central, su frecuencia en los niños mexicanos es muy baja en comparación con la de los niños norteamericanos (12% vs 20.4%) y, por lo tanto, también la incidencia es muy diferente (14.8% vs 32.4%). La distribución por edad y sexo es muy similar entre ambas poblaciones y de acuerdo con los principales subtipos de tumores de sistema nervioso central (ependimomas, astrocitomas y tumores embrionarios) representan 90% para los niños mexicanos y 80% para los niños estadounidenses.<sup>12</sup>

De acuerdo al registro nacional de cáncer en niños y adolescentes con vigencia 2005-2010, los tumores del sistema nervioso central representan el 11.9% del total. En relación a este tipo de neoplasias, el grupo de 10 a 14 años de edad resultó ser el más afectado con el 61.7% de los casos, seguido del grupo de 5 a 9 años. Los padecimientos predominantes en la población de 10 a 14 años de edad, son el astrocitoma con el 28.1% de los casos y el tumor neuroectodérmico primitivo con el 20.1% de los casos. En las neoplasias del sistema nervioso central en general se observa una mayor prevalencia en hombre (54%). No obstante, clasificándolas por tipos de neoplasias, el porcentaje se incrementa el 62.5% en neuroectodérmico primitivo y al 100% en las neoplasias inespecíficas. Por el contrario, para otros gliomas los hombres sólo representan el 8.3% del total de casos; no así las mujeres que presentan el porcentaje más alto (91.67%) para éste mismo padecimiento.<sup>12</sup>

## **ETIOLOGÍA.**

Los mecanismos moleculares implicados en el fenotipo maligno y la progresión se empiezan a comprender y al parecer están en parte, asociados con la inactivación de genes supresores de tumores (incluyendo p53 y P16) y la sobreexpresión de oncogenes (Ras, receptor del factor de crecimiento epidérmico – EGFR – y Akt).<sup>22</sup> Los tumores astrocíticos se caracterizan por la sobreexpresión del EGFR, la cual parece incrementarse con el grado de malignidad.<sup>22</sup>

El gen supresor tumoral P53, localizado en el brazo corto del cromosoma 17p y consistente en 11 exones, se encuentra mutado en numerosos procesos tumorales, se han descrito hasta en el 71% de los casos pediátricos en los gliomas y tumores astrocíticos, en los cuales se han demostrado mutaciones para los exones 5 a 9. También se ha estudiado la asociación de la expresión de la proteína Bcl-2 (protooncogen implicado en la vía intrínseca de apoptosis celular) con la presencia de células menos diferenciadas en las neuronas maduras del sistema nervioso central.<sup>17</sup>

## **CITOGÉNÉTICA.**

El conocimiento de la patogénesis de los tumores astrocíticos en pediatría tiene una importancia significativa respecto a los factores pronóstico y los mejores esquemas terapéuticos.<sup>30</sup>

1.- Astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme: Alrededor de 200 muestras de tumores de esta categoría han sido analizadas citogenéticamente, y la mayoría de ellos presentan líneas celulares de rango diploide mientras un 10-20% de tumores muestran numerosos modales de rango tritraploide (60-90 cromosomas). Las anomalías cromosómicas más frecuentes son de tipo numérico e implican la ganancia de copias del cromosoma 7 (observada en aproximadamente el 70% de las muestras), y las pérdidas de ejemplares del cromosoma 10 (detectada en 50-

60% de tumores analizados. Con menor frecuencia (20% de casos) se observan pérdidas del cromosoma 22. Las alteraciones cromosómicas estructurales han sido detectadas en el 60%, observándose que las deleciones o translocaciones que afectan al brazo corto del cromosoma 9 (9p), que generalmente suponen la pérdida de material genético de la región 9p 24-p13, son las anomalías más frecuentes. Por otra parte, deleciones o translocaciones de 1p 36-p32, 6q15-128, 7q22-q34, 8p232-p21, 13q21-q22, 19q13 y 22q13, aparecen de forma recurrente. Un pequeño número de tumores presenta deleciones parciales del cromosoma 10.<sup>23, 24,25,26,27</sup>

2.- Astrocitomas de bajo grado de malignidad: En el 30% de los astrocitomas de bajo grado, sólo se encontraron complementos cromosómicos normales, mientras que en el resto (70%) presentaron clones alterados que incluían anomalías cromosómicas similares a las descritas en las formas de alto grado: trisomía 7, monosomía 10 y/o 22 y reordenamientos estructurales de 6q y 9p.<sup>24,25, 26,28,29</sup>

En 2013, Enrique *et al*, realizaron un metaanálisis en el que determinaron las alteraciones cromosómicas, la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes pediátricos con astrocitomas, y la asociación entre ellas, encontraron que de 35 pacientes, 31 presentaron al menos alguna alteración en los cromosomas 1, 5, 9 o 18, este último presentó ganancias o pérdidas en 65.7% de los pacientes. Al analizarlas según la estirpe histológicas de los tumores, en 7/9 astrocitomas pilocíticos se observó alteración del cromosoma 9. Y en 5/6 astrocitomas anaplásicos, del cromosoma 18. Los pacientes con alteraciones en estos cromosomas. Los resultados de este estudio sugieren que existe asociación entre la histología anaplásica y las alteraciones del cromosoma 18, así como entre el astrocitoma difuso y las alteraciones en el cromosoma 5, lo cual podría ser relevante en la población latinoamericana.<sup>30</sup>

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA.**

Los tumores cerebrales primarios son un grupo diverso de enfermedades que, juntas, constituyen el tumor sólido más frecuente de la niñez. Se clasifican según

su histología. Por ejemplo, los gliomas surgen a partir de los gliocitos que se encuentran en el cerebro y médula espinal; los astrocitomas surgen de los astrocitos y es el tipo de glioma que se diagnóstica con mayor frecuencia en los niños. Los astrociomas infantiles se pueden presentar en cualquier sitio del sistema nervioso central aunque cada tipo tumoral tenga la tendencia a preferir determinados sitios de este.<sup>31</sup>

Desde el punto de vista macroscópico los astrocitomas pilocíticos son tumores de lento crecimiento, altamente vascularizados y bien circunscritos, que desplazan a los tejidos circundantes. A nivel microscópico presentan baja celularidad y actividad mitótica, muestra un patrón bifásico, compuesto por una combinación del tejido glial (con numerosas vacuolas, en ocasiones microquistes), y piloide compacto, este último está constituido por densas hojas de células bipolares alargadas que muestran un proceso fibrilar fino y abundantes fibras de Rosenthal.<sup>32, 33</sup>

Respecto a los demás tipos de astrocitomas se describen; astrocitoma protoplasmático como un tumor formado por células parecidas a los astrocitos protoplasmáticos, predominantemente en la corteza cerebral. Astrocitoma gemistocítico tumor infiltrante cuyas células se asemejan a los gemistocitos; las células son grandes y redondeadas, con un núcleo pequeño y excéntrico, el citoplasma intensamente eosinófilo.<sup>34,35.</sup>

Respecto al Astrocitoma Fibrilar, la célula básica de estos tumores asemeja al astrocito fibrilar de la sustancia blanca cerebral, pequeño y oval. No hay pleomorfismo ni cambios mitóticos y el incremento de la celularidad es difuso. Generalmente son tumores difusos e infiltrantes que se expanden por la sustancia blanca cerebral y circunvoluciones corticales.<sup>36</sup>

El astrocitoma anaplásico es un tumor astrocítico de tipo fibrilar, el cual es intermedio e diferenciación entre un astrocitoma y glioblastoma multiforme. Macroscópicamente las lesiones se ven como masas discernibles, generalmente

endurecidas. La corteza comprometida es firme, pálida y con aplanamiento de las circunvoluciones. Microscópicamente existe moderada hiper celularidad, pleomorfismo nuclear y celular, hipercromatismo y algunas mitosis. No hay proliferación vascular exagerada ni necrosis.<sup>37</sup>

El glioblastoma multiforme es un tumor difusamente infiltrante y pobremente diferenciado del tejido neural normal, con presencia de necrosis intratumoral. Usualmente se origina en la sustancia blanca, y de acuerdo a la clasificación de la OMS es posible llamarlo glioblastoma multiforme cuando el tumor contiene proliferación endotelial y en el sistema de Daumas-Duport cuando están presentes 3 criterios histológicos: atipia nuclear, mitosis y proliferación endotelial.<sup>38</sup>

La histología del Glioblastoma multiforme describe la presencia de un patrón heterogéneo con alto grado de celularidad, pleomorfismo, una actividad mitótica prominente con proliferación microvascular y necrosis.<sup>39</sup>

## **INMUNOHISTOQUÍMICA.**

Se describe como una prueba en la que se usan anticuerpos para identificar ciertos antígenos en una muestra de tejido. Por lo general, el anticuerpo está unido a una sustancia radiactiva o a un tinte que hace que el tejido se ilumine al microscopio, nos indica el comportamiento biológico real del tumor.<sup>31</sup>

En cuanto a la expresión de biomarcadores, conforme a la histología se ha encontrado que la expresión de p53 y Ki67 fue predominante para tumores de alto grado, a diferencia de Bcl-2, que lo fue para los de bajo grado.<sup>17</sup>

Podemos considerar dos grandes grupos de marcadores histoquímicos en el SN, susceptibles de ser detectados por métodos inmunoenzimáticos. Estos son: 1) marcadores de diferenciación celular, 2) marcadores de expresión en fases de la mitosis no específica de una línea celular.<sup>40</sup>

Todos los tumores con diferenciación astrogial expresan en el citoplasma de sus células Proteína gliofibrilar ácida (PGFA) proteína que se localiza en los gliofilamentos. Los tumores astrocíticos con mayor índice de diferenciación muestran más células positivas a la PGFA, de esta manera los astrocitomas bien diferenciados llegan a mostrar desde un 60% de células positivas hasta incluso cifras próximas al 100%, diferente en el glioblastoma multiforme que expresa positividad por debajo del 50% de las células tumorales por ser indiferenciado.<sup>40</sup>

Se han señalado a parte de la positividad para PGFA en la mayoría de las células, que muchas de ellas son positivas para alfa-1-antitripsina (en el 64% de tumores astrocitarios) y alfa-1-quimiotripsina (en el 77% de los tumores astrocitarios), proteína S 100 (positiva en la mayor parte de los tumores con diferenciación astrocitaria) y Enolasa Neuronal Específica (NSE) (la cual se ha encontrado positiva en gliomas anaplásicos de células gigantes); por otro lado no se ha encontrado positividad inmunoenzimática para lisozima, citoqueratina o neurofilamentos.<sup>40</sup>

Otros marcadores menos frecuentes descritos en gliomas son: vimentina suele ser positiva en astrocitomas en menor proporción; Lipocortina L-1 positivo en algunos casos de astrocitomas anaplásicos y astrocitomas bien diferenciados. Se han observado otros como Apolipoproteína E, antígeno carcinoembrionario (CEA), Glicoproteína P62 en menor proporción. Por último se ha descrito un tipo de filamento intermedio denominado nestina, que al parecer se expresa en células escasamente diferenciadas y puede ser detectado en células tumorales pequeñas de los glioblastomas.<sup>40</sup>

## **LOCALIZACIÓN.**

Los astrocitomas infantiles y otros tumores de origen glial pueden surgir en cualquier sitio del sistema nervioso central, aunque cada tipo tumoral tenga la tendencia a preferir determinados sitios de este. Más de 80% de los astrocitomas ubicados en el **cerebelo** son de grado bajo (pilocíticos de grado I) y, con frecuencia, quísticos;

la mayoría de los restantes son astrocitomas difusos de grado II. Los astrocitomas malignos en el cerebelo son poco frecuentes.<sup>16, 31</sup>

Los astrocitomas que surgen en el tronco encefálico pueden ser de grado alto o de grado bajo; la frecuencia de cada tipo depende, en gran medida, de la ubicación del tumor en el tronco encefálico. Los tumores que no comprometen la protuberancia son, en su gran mayoría, gliomas de grado bajo (por ejemplo, gliomas tectales del mesencéfalo), mientras que los tumores ubicados de forma exclusiva en la protuberancia sin componentes exofíticos son, en gran medida, gliomas de grado alto (por ejemplo, gliomas pontinos intrínsecos difusos).<sup>31</sup>

Los astrocitomas de grado alto son, a menudo, localmente invasivos y extendidos, y tienen la tendencia a presentarse sobre la tienda del cerebelo y supratentoriales. Puede haber diseminación por vía del espacio subaracnóideo.<sup>31</sup>

Astrocitoma pilocítico con ubicación preferente en nervio óptico, quiasma óptico o hipotálamo, tálamo y ganglios basales, hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco encefálico, y médula espinal. Astrocitoma Difuso (fibrilar) con ubicación cerebelo (lobulos frontal y temporal), tronco encefálico, medula espinal, nervio óptico, quiasma óptico, vía óptica, tálamo e hipotálamo. Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma con ubicación en cerebro principalmente ambos hemisferios cerebrales, en ocasiones cerebelo, tronco encefálico y medula espinal.<sup>31</sup>

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA.**

Los síntomas de presentación de los astrocitomas infantiles dependen de los siguientes aspectos: Ubicación en el SNC, tamaño del tumor, tasa de crecimiento tumoral, edad cronológica y de desarrollo del niño.<sup>31</sup>

En los lactantes y los niños pequeños, los astrocitomas de grado bajo que surgen en el hipotálamo pueden producir síndrome diencefálico, el cual se manifiesta por un retraso en el desarrollo de un niño demacrado, aparentemente eufórico. Es

posible que estos niños no presenten otros elementos neurológicos, pero pueden tener macrocefalia, letargo intermitente y deficiencia visual.<sup>31</sup>

Los gliomas de bajo grado suelen tener un comportamiento indolente, esto hace que casi el 50% de los pacientes tengan manifestaciones clínicas de 6 meses de evolución o más cuando son diagnosticados. Las manifestaciones clínicas están determinadas por la localización e histología del tumor, la edad del niño y su desarrollo neurológico. La mayoría; tales como cefalea (típicamente matutina), náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, papiledema y parálisis del VI par se deben al aumento de la presión intracraneal por obstrucción de la circulación del LCR. Por otra parte, hay síntomas/signos derivados de la localización del tumor. Así, los gliomas de cerebelo pueden provocar ataxia y dismetría, los gliomas hemisféricos crisis convulsivas, hemiparesia o alteraciones del comportamiento, los gliomas hipotalámicos y de la glándula pituitaria obesidad, diabetes insípida, disfunciones endocrinas o alteraciones visuales, los gliomas de la vía óptica alteraciones visuales, proptosis o estrabismo, los gliomas de tronco cerebral alteraciones de pares craneales (por ejemplo disfagia, disartria) y afección de vías largas (hemiparesia, espasticidad, hiperreflexia, signo de babinski) y, por último, los gliomas cervicomedulares torticolis, déficit sensitivo.<sup>41, 42</sup>

Los síntomas más frecuentes en gliomas de alto grado se reportan con parálisis de los pares craneales, con diplopía y parálisis facial, debida a la afección de los nervios motor ocular externo y facial. Posteriormente puede aparecer disartria, disfagia y disfonía, como consecuencia de la infiltración de los núcleos de los pares craneales localizados en el bulbo raquídeo. La afección de la vía piramidal se manifiesta por trastornos de la marcha y la presencia de signos de afección de la neurona motora superior; en los gliomas del tronco del encéfalo son frecuentes los cambios de personalidad, como aletargamiento, irritabilidad y comportamiento agresivo. Las manifestaciones clínicas de hipertensión intracraneal, como el edema de papila, aparecen de forma tardía, pues en la mayoría de los casos las vías de



flujo del líquido cefalorraquídeo permanecen intactas hasta que el tumor adquiere un tamaño masivo.<sup>43</sup>

## **METASTASIS.**

Las vías principales de diseminación de los tumores de bajo grado son a través del sistema ventricular y las cisternas; se estima que el 5-10% de los gliomas de bajo grado puede presentar diseminación leptomeníngea.<sup>44</sup>

En raras ocasiones pueden metastatizar o transformarse en gliomas de alto grado. La diseminación o metástasis se ha descrito en el 3-5% de los pacientes al diagnóstico y en el 7-10% de los pacientes durante el curso evolutivo del tumor, siendo más frecuente en niños menores de 1 año.<sup>44</sup>

En el caso de los astrocitomas anaplásicos es excepcional la metástasis ya que no metastatizan de forma extracraneal, generalmente la diseminación intracraneal en largos supervivientes se relaciona con contaminación durante la cirugía.<sup>45</sup>

El glioblastoma multiforme representa el 80% de los gliomas medulares que dan metástasis cerebrales.<sup>46</sup>

La metástasis extraneural del glioblastoma es un evento poco frecuente (0.2-2%) las metástasis localizadas en cabeza y cuello se han observado en pacientes con cirugía previa, comúnmente se propaga por extensión directa y la infiltración en el tejido cerebral adyacente y a lo largo del tracto de la materia blanca; hay también participación de las vías linfáticas, invasión venosa y la invasión directa a través de la duramadre y hueso en su diseminación. Sin embargo es rara su diseminación metastásica fuera del SNC. El mecanismo exacto de la metástasis del glioblastoma no es claro, las cirugías previas como craneotomías múltiples, biopsia estereotaxia y un periodo más largo de supervivencia podrían considerarse como factores de riesgo para desarrollar metástasis.<sup>47</sup>

## **EVALUACIÓN.**

El manejo óptimo para este tipo de pacientes debe de ser con un equipo multidisciplinario.

La evaluación diagnóstica del astrocitoma se limita, con frecuencia, a imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro y la columna vertebral. Si se indicara clínicamente, la imaginología adicional consistiría en IRM del resto del tubo neural.<sup>31</sup>

## **Estudios de Gabinete.**

Las modalidades imagenológicas empleadas para el estudio de los tumores encefálicos son la resonancia magnética (RM), y la tomografía computada (TC), las cuales pueden definir la extensión de la neoplasia, así como el edema perilesional y el efecto de masa típico de algunos tumores como el Glioblastoma multiforme menos frecuentes en los astrocitomas de bajo grado. La RM permite mejorar delimitación, y diferencia de hemorragia intratumoral, por lo que se considera más sensible y específica que la TC.<sup>48, 49</sup>

Los hallazgos radiológicos en TC y RM, se reportan con apariencia típica de una masa sólida o con áreas quísticas, que realza con el contraste. Aunque se considera una neoplasia circunscrita, hasta en el 64% de los casos infiltra el parénquima adyacente en los estudios histológicos a pesar de parecer bien delimitada y circunscrita.<sup>49, 50</sup>

Los astrocitomas pilocíticos generalmente se presentan en la TC como lesiones bien delimitadas, redondeadas u ovals, con características sólido-quísticas y calcificaciones ocasionales. El 94% presenta un realce intenso del componente sólido tras la administración del contraste. En la RM, las lesiones se evidencian isointensas en ponderación T1 e hiperintensas en ponderación T2. Muestran escaso edema perilesional, en comparación con las neoplasias gliales de alto grado y suelen presentar un realce intenso de la porción sólida y uno periférico de la porción quística. En la espectroscopia muestran una elevación del pico de colina, un descenso del pico de NAA (N-acetil-aspartato) en la porción sólida del tumor y, en algunos casos, un incremento del lactato.<sup>44</sup>

En cuanto a los gliomas de grado II (Astrocitoma difuso y sus diferentes variantes), se observa en la resonancia magnética la imagen característica de una lesión intra-axial, en contacto con la corteza, con baja señal en las secuencias potenciadas de T1 y alta señal en las secuencias potenciadas de T2 que no capta contraste, tiene escaso efecto de masa, y por lo general sin edema periférico.<sup>52</sup>

En astrocitomas anaplásicos y Glioblastoma multiforme, predomina el edema perilesional y el desplazamiento de las estructuras de la línea media, con patrón de infiltración difusa, como los hallazgos en la TC más frecuentes.<sup>51</sup>

La confirmación del diagnóstico se sustenta con la biopsia, que confirmará la histología tumoral y de acuerdo con la tipificación histológica de los tumores del sistema nervioso central de la OMS, los astrocitomas infantiles se clasifican según el subtipo clinicopatológico e histológico asignándoles un grado (I-IV). Con frecuencia se hace referencia a los grados histológicos de la OMS como gliomas de grado bajo o de grado alto. Describiéndose como grado bajo I-II y grado alto III-IV, para los tumores astrocíticos los diferentes grados histológicos se describen; Grado I: Astrocitoma pilocítico, Astrocitoma subependimario de células gigantes; Grado II: Astrocitoma pilomixóide, Xantastrocitoma pleomórfico, Astrocitoma difuso (fibrilar, gemistocítico, protoplásmico); Grado III: Astrocitoma anaplásico y Grado IV: Glioblastoma multiforme.<sup>31</sup>

No hay sistema de estadificación ampliamente reconocido para los astrocitomas infantiles. Se describen astrocitomas de grado bajo –grado I y II- recién diagnosticados y recidivantes; astrocitomas de grado alto –grado III y IV- recién diagnosticados y recidivantes.<sup>31</sup>

La RMN craneoespinal permite estudiar la presencia de diseminación leptomeníngea, que como ya se ha comentado es infrecuente, aunque si se sospecha deberá realizarse junto con el estudio citológico de LCR.<sup>46</sup>

## **TRATAMIENTO.**

La base del tratamiento es la cirugía. Ha de realizarse resección completa del tumor siempre que sea posible, teniendo en cuenta las secuelas que puedan resultar de

la misma. La quimioterapia y/o radioterapia se reserva para aquellos casos en los que la resección completa no haya sido posible y el paciente presente síntomas.<sup>31</sup>

Para determinar y poner en práctica un tratamiento óptimo, es necesario que la planificación esté a cargo de un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el tratamiento de tumores cerebrales infantiles. En los lactantes y los niños pequeños, los astrocitomas de grado bajo que se presentan en el hipotálamo dificultan la cirugía; en consecuencia, no siempre se realizan biopsias. Esto es particularmente cierto en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Cuando se relacionan con la NF1, los tumores pueden ser de origen multifocal. En los niños con astrocitomas de grado bajo en la vía óptica, no solo se deben tener en cuenta opciones de tratamiento para mejorar la supervivencia, sino para estabilizar la función visual.<sup>31</sup>

### **Tratamiento de los astrocitomas infantiles de grado bajo.**

#### **Tratamiento de los astrocitomas infantiles de grado bajo recién diagnosticados.**

Las siguientes son las opciones de tratamiento estándar para los astrocitomas infantiles de grado bajo recién diagnosticados:

**Observación.** La observación es una opción para los pacientes con NF1 o masas que no evolucionan. Se han notificado regresiones espontáneas de los gliomas en la vía óptica de niños con NF1 o sin esta.<sup>31</sup>

**Cirugía.** La resección quirúrgica es el tratamiento primario del astrocitoma infantil de grado bajo y la ubicación tumoral determina la viabilidad quirúrgica.<sup>31</sup>

- **Cerebelo:** se puede obtener una resección completa o casi completa en 90 a 95% de los pacientes con tumores pilocíticos en el cerebelo.<sup>31</sup>
- **Nervio óptico:** en los niños con lesiones aisladas del nervio óptico y síntomas de evolución, si bien la resección quirúrgica completa es curativa, por lo general, produce ceguera en el ojo afectado.

- Estructuras de la línea media (hipotálamo, tálamo, tronco encefálico y médula espinal): los astrocitomas de grado bajo que se presentan en las estructuras de la línea media se pueden resear de forma intensiva; como resultado, se debe controlar la enfermedad a largo plazo; sin embargo, dicha resección puede generar secuelas neurológicas importantes, en particular, en los niños menores de 2 años en el momento del diagnóstico. Dada la naturaleza infiltrante de algunas lesiones profundamente arraigadas, es posible que la resección quirúrgica extensa no sea adecuada y solo se considere una biopsia.<sup>31</sup>
- Cerebro: los tumores hemisféricos de grado I delimitados son, a menudo, aptos para una resección quirúrgica total.<sup>31</sup>
- Difuso: los astrocitomas difusos pueden ser menos aptos para una resección total y esto puede contribuir al resultado más precario.

Después de la resección, se obtienen imágenes por resonancia magnética de inmediato (en las 48 horas a partir de la resección, según los criterios del Children´s Oncology Group [COG]). Luego, se realizan exploraciones de vigilancia de forma periódica para los tumores reseados por completo, aunque no es clara su utilidad después de los 3 a 6 meses iniciales del período posoperatorio.<sup>31</sup>

Terapia adyuvante. Por lo general, no es necesaria la terapia adyuvante después de la resección total de un glioma de grado bajo, a menos que haya una recidiva posterior de la enfermedad. Las opciones de tratamiento para los pacientes con tumores parcialmente reseados se deben individualizar y pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: Observación, Radioterapia, Segunda cirugía, Quimioterapia, Terapia dirigida (para los astrocitomas subependimarios de células gigantes).

Es posible que se necesite una derivación u otro tipo de desviación del líquido cefalorraquídeo.

Observación. En pacientes seleccionados a quienes se les reseó una parte del tumor, se puede llevar a cabo la observación sin necesidad de tratamiento dirigido

a la enfermedad, en particular, si se anticipa que el ritmo de crecimiento tumoral será muy lento. Aproximadamente 50% de los pacientes con una resección total casi macroscópica puede presentar enfermedad que no avanza a los 5 a 8 años, lo que respalda la estrategia de observación en los pacientes seleccionados.<sup>31</sup>

Radioterapia. Con frecuencia, la radioterapia se reserva hasta que se documente el avance de la enfermedad y se puede diferir aún más mediante la administración de quimioterapia, una estrategia que se emplea con frecuencia en los niños pequeños. En los niños con gliomas de grado bajo para quienes se indica radioterapia, los enfoques de radioterapia conformal, radioterapia de intensidad modulada o radioterapia estereotáctica parecen ser eficaces y ofrecer la posibilidad de reducir las toxicidades agudas y de largo plazo relacionadas con estas modalidades. Se debe tener precaución al separar los cambios de las imágenes inducidas por la radiación de los del avance de la enfermedad en el primer año posterior a la radiación, en particular, en los pacientes con astrocitomas pilocíticos.<sup>31</sup>

La radioterapia controla la enfermedad a largo plazo en la mayoría de los niños con gliomas quiasmáticos y quiasmáticos de la vía posterior, pero también puede generar secuelas intelectuales y endocrinas importantes, lesiones cerebrovasculares y, posiblemente, un riesgo mayor de tumores secundarios.<sup>31</sup>

Segunda cirugía. Una alternativa a la radioterapia inmediata es la resección quirúrgica subtotal, pero no está claro cuántos pacientes presentarán enfermedad estable ni por cuánto tiempo.<sup>31</sup>

Quimioterapia. Dados los efectos secundarios relacionados con la radioterapia, en un inicio se puede recomendar la quimioterapia posoperatoria.

La quimioterapia puede producir la reducción objetiva del tamaño del tumor y posponer la necesidad de radioterapia en la mayoría de los pacientes.<sup>31</sup>

La quimioterapia es también una opción que puede diferir o evitar la radioterapia en los adolescentes con gliomas en la vía del nervio óptico. Se ha observado que la

quimioterapia reduce el tamaño tumoral en los niños con gliomas hipotalámicos y síndrome diencefálico, lo que produce aumento de peso en aquellos que responden al tratamiento.<sup>31</sup>

Los siguientes son los regímenes que se usan más ampliamente para tratar el avance tumoral o los gliomas de grado bajo sintomáticos irresecables: Carboplatino, con vincristina o sin esta.<sup>31</sup> Una combinación de tioguanina, procarbazona, lomustina y vincristina (TPCV). El COG informó sobre los resultados de un ensayo aleatorizado de fase III en el que se trataron niños menores de 10 años con gliomas quiasmáticos o hipotalámicos de grado bajo mediante dos regímenes: carboplatino y vincristina (CV), o TPCV. La tasa de supervivencia sin complicaciones a 5 años fue de  $39 \pm 4\%$  para el régimen CV y de  $52 \pm 5\%$  para el régimen TPCV.<sup>31</sup>

Se han usado otros enfoques quimioterapéuticos para tratar a niños con astrocitomas avanzados de grado bajo, como regímenes multifarmacológicos a base de platino y temozolamida. Las tasas notificadas de SSA a 5 años oscilan entre aproximadamente 35 y 60% en los niños que reciben quimioterapia a base de platino para los gliomas de la vía óptica, pero, en última instancia, la mayoría de los pacientes necesitan más tratamiento. Esto es particularmente cierto en los niños que presentan inicialmente gliomas hipotalámicos o quiasmáticos con diseminación al tubo neural.<sup>31</sup>

En los niños que reciben quimioterapia para los gliomas de la vía óptica, no está claro si la visión se mejora con la quimioterapia.<sup>31</sup>

Terapia dirigida. En los niños con astrocitomas subependimarios de células gigantes (ASCG) sintomáticos, los fármacos inhibidores de mTOR (por ejemplo, everolímús y sirolímús) han mostrado, en series pequeñas, reducir de manera considerable el tamaño de estos tumores, a menudo, eliminando la necesidad de cirugía.

### **Tratamiento de los astrocitomas infantiles de grado bajo recidivantes.**

Los astrocitomas infantiles de grado bajo pueden recidivar muchos años después del tratamiento inicial. Se debe diseñar un plan individual con base en los siguientes aspectos: Edad del paciente, Ubicación del tumor, Tratamiento previo.

A menudo, la enfermedad recidivante se presenta en el sitio del tumor primario, aunque se ha documentado la enfermedad multifocal o ampliamente diseminada a otros sitios intracraneales y a las leptomeninges espinales. Las imágenes de vigilancia, con frecuencia, identificarán las recidivas asintomáticas.<sup>31</sup>

En el momento de la recidiva, se indica una evaluación completa para determinar el grado de recaída. Puede ser necesaria una biopsia o una resección quirúrgica para confirmar la recaída porque otras entidades, como los tumores secundarios y la necrosis cerebral relacionada con el tratamiento, pueden ser clínicamente indistinguibles de la recidiva tumoral. Se debe individualizar la necesidad de intervención quirúrgica con base en los siguientes aspectos: tipo de tumor inicial, período entre el tratamiento inicial y la reaparición de la lesión, cuadro clínico.<sup>31</sup>

Las siguientes son las opciones de tratamiento estándar de los astrocitomas infantiles de grado bajo recidivantes: Segunda cirugía, Radioterapia, Quimioterapia.

**Segunda cirugía.** Los pacientes con astrocitomas de grado bajo que recaen después de recibir tratamiento con cirugía sola se deben tener en cuenta para otra resección quirúrgica.

**Radioterapia.** La justificación de la radioterapia es, básicamente, la misma cuando se utiliza como terapia de primera línea o en el momento de la recidiva. Si el niño nunca ha recibido radioterapia, la radioterapia local puede ser una opción de tratamiento, aunque se puede considerar la quimioterapia en lugar de la radiación, según la edad del niño, y el grado y la ubicación del tumor.<sup>31</sup>

**Quimioterapia.** Se debe considerar la quimioterapia si hay recidiva en un sitio irreseccable que ha recibido radiación previa. Si los pacientes se sometieron previamente a cirugía y radioterapia, se debe considerar la quimioterapia, que puede lograr el control relativo de la enfermedad a largo plazo. La vinblastina sola, la temozolomida sola o la temozolomida combinada con carboplatino y vincristina



pueden ser útiles en el momento de la recidiva en los niños con gliomas de grado bajo.<sup>31</sup>

### **Tratamiento de los astrocitomas infantiles de grado alto.**

#### **Tratamiento de los astrocitomas infantiles de grado alto recién diagnosticados.**

Los desenlaces de los gliomas de grado alto que se presentan en la niñez son más favorables que en los adultos. No está claro si esta diferencia es a causa de las variaciones biológicas en las características tumorales, las terapias que se administran, la resecabilidad del tumor u otros factores.<sup>31</sup> La terapia tanto para niños como para adultos con astrocitomas supratentoriales de grado alto comprende cirugía, radioterapia y quimioterapia.

**Cirugía.** La capacidad de lograr una resección completa se relaciona con un mejor pronóstico. En los pacientes tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia a base de nitrosurea (lomustina), la supervivencia sin avance a 5 años fue de  $19 \pm 3\%$ ; la supervivencia fue de 40% en aquellos con resecciones totales. De modo similar, en un ensayo de quimiorradioterapia multifarmacológica y quimioterapia adyuvante además de ácido valproico, la supervivencia sin complicaciones (SSC) a 5 años fue de 13%, pero en los niños con resección total del tumor, la SSC fue de 48%.<sup>31</sup>

**Terapia adyuvante.**

**Radioterapia.** La radioterapia se administra de forma rutinaria en un campo que abarca ampliamente todo el tumor. La dosis de radioterapia al lecho tumoral es, con frecuencia, al menos 54 Gy. A pesar de dicha terapia, las tasas de supervivencia general continúan siendo bajas. De modo similar, se observa una supervivencia precaria en los niños con tumores primarios en la médula espinal y en aquellos con gliomas talámicos de grado alto tratados con radioterapia.<sup>31</sup>

Quimioterapia. En un ensayo, los niños con glioblastoma tratados en un ensayo aleatorizado prospectivo con lomustina, vincristina y prednisona adyuvantes tuvieron un mejor pronóstico que aquellos tratados con radioterapia sola.<sup>31</sup>

La administración de temozolomida para tratar el glioblastoma se investigó inicialmente en los adultos. En este grupo, la adición de temozolomida durante la radioterapia y después de esta mejoró la SSC a 2 años en comparación con el tratamiento de radioterapia sola. Los pacientes adultos de glioblastoma con un activador de la metilación de O6-metilguanina ADN-metiltransferasa (MGMT) se beneficiaron de la temozolomida, mientras que aquellos sin activador de la metilación de MGMT no se beneficiaron de la temozolomida. La función de la temozolomida administrada de manera simultánea con radioterapia en los niños con glioma supratentorial de grado alto parece ser comparable con el resultado observado en los niños tratados con terapia a base de nitrosourea y, una vez más, demostró una ventaja en la SSC de aquellos niños sin sobreexpresión de MGMT.<sup>31</sup> Los niños menores se pueden beneficiar de la quimioterapia para diferir, modificar o, en determinados casos, obviar la necesidad de radioterapia.<sup>31</sup> Están en curso ensayos clínicos en los que se evalúa la quimioterapia con radioterapia o sin esta.

### **Tratamiento de los astrocitomas infantiles de grado alto recidivantes.**

La mayoría de pacientes con astrocitomas o gliomas de grado alto, con el tiempo, presentarán una recidiva tumoral, a menudo, a los 3 años del diagnóstico original, pero algunos pacientes la presentan muchos años después del tratamiento inicial. La enfermedad puede recidivar en el sitio del tumor primario, en el margen del lecho de resección o radiación, o en sitios del sistema nervioso central que no son adyacentes. La recaída sistémica se presenta con escasa frecuencia.

En el momento de la recaída, se indica una evaluación completa del grado de la recidiva para todos los tumores malignos. Puede ser necesaria una biopsia o una resección quirúrgica para confirmar la recaída porque otras entidades, como tumores secundarios y necrosis cerebrales relacionadas con el tratamiento, pueden

ser clínicamente indistinguibles de la recidiva tumoral. Se debe individualizar la necesidad de intervención quirúrgica con base en los siguientes aspectos: Tipo de tumor inicial, período entre el tratamiento inicial y la reaparición de la lesión, cuadro clínico.

Los pacientes en quienes falla el tratamiento inicial se pueden beneficiar del tratamiento adicional. La quimioterapia mielodepresora de dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser eficaz en un subgrupo de pacientes con enfermedad residual mínima en el momento de la recidiva.<sup>31</sup>

## **PRONÓSTICO.**

Astrocitomas de grado bajo.

Los astrocitomas de grado bajo (grado I [pilocítico] y grado II) tienen un pronóstico relativamente favorable, en particular, para las lesiones de grado I delimitadas cuando es posible realizar una escisión completa. Cuando se presenta diseminación tumoral es, a menudo, por extensión contigua; es posible la diseminación a otros sitios del SNC, pero es poco frecuente. Aunque la metástasis no es frecuente, los tumores pueden ser de origen multifocal; en particular, cuando se relacionan con la NF1.<sup>16, 31</sup>

Las siguientes son las características pronósticas desfavorables de los astrocitomas infantiles de grado bajo: Edad temprana, características histológicas fibrilares, incapacidad para realizar una resección completa.<sup>31</sup>

En los pacientes con astrocitoma pilocítico, un índice marcador MIB-1 elevado, un marcador de actividad de proliferación celular, se relaciona con una SSA más corta. Una fusión *BRAF-KIAA*, que se encuentra en los tumores pilocíticos, confiere un mejor desenlace clínico.<sup>31</sup>

Los niños con tumores aislados del nervio óptico tienen un mejor pronóstico que aquellos con lesiones que comprometen el quiasma o que se extienden por la vía

óptica.<sup>31</sup> Los niños con NF1 también tienen un mejor pronóstico, en particular, cuando el tumor se encuentra en pacientes asintomáticos en el momento del examen de detección.<sup>31</sup>

Astrocitomas de grado alto.

Los marcadores biológicos, como la sobreexpresión de p53 y el estado de la mutación, pueden ser factores pronósticos útiles del resultado en pacientes con gliomas de grado alto. El índice marcador de MIB-1 es un factor pronóstico del resultado en los niños con tumores cerebrales malignos. Tanto la clasificación histológica como la evaluación de la actividad proliferativa han mostrado estar independientemente relacionadas con la supervivencia.<sup>31</sup>

Si bien los astrocitomas de grado alto tienen por lo general un pronóstico adverso en los niños más pequeños, aquellos con astrocitomas anaplásicos en los que es posible realizar una resección macrocítica completa pueden tener un mejor pronóstico.<sup>31</sup>

Los niños tienen mejor supervivencia que los adultos, aunque el papel de la edad como factor pronóstico es incierto. La supervivencia de este tipo de tumores con los tratamientos actuales es alta, en el estudio de M.J Partal Souto *et al* del 2013, se reportó una serie global de hasta un 88.3% y en los que se realizó resección total del 100%.<sup>16</sup>

En el estudio Enrique Lopez *et al* del 2009, se reportó la supervivencia global para todo el grupo en general fue de 80, 61 y 49%, a uno, cinco y 10 años sin hacer meseta, presentando un declive en la curva del mes 91, lo cual quiere decir que no podemos considerar a estos pacientes como curados y por lo tanto requieren vigilancia de por vida.<sup>53</sup>

## **JUSTIFICACION.**

En nuestros días, dos medidas importantes para valorar la eficacia de un tratamiento las constituyen, la obtención de las cifras de sobrevida global (SG) logradas con éste, así como las de intervalo libre de enfermedad o eventos (SLE).

Es importante determinar la sobrevida obtenida en pacientes con Astrocitomas durante un periodo de 10 años, en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza con la finalidad de analizar si los tratamientos han funcionado, así como ver las sobrevidas por estirpe histológica de este tipo de tumores.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los gliomas son un grupo heterogéneo de tumores que se clasifican histológicamente según los criterios de la organización mundial de la salud publicados en 2007 en 2 grupos, los de bajo y los de alto grado. En la población pediátricas los gliomas de bajo grado son los más frecuentes, representando hasta un 30-50% de todos los tumores de sistema nervioso central. Son un tipo de tumor derivado de las células de la neuroglia en particular de los astrocitos. Su presentación clínica varía de acuerdo a la localización primaria y su evolución de acuerdo a la estirpe histopatológica al momento de su diagnóstico. Su tratamiento se basa en la realización de cirugía, inicio de quimioterapia e instauración de radioterapia esto con diferentes esquemas. Decimos que la sobrevida o supervivencia global (SG), equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida. Por regla general, se determina la sobrevida global a partir de la fecha del diagnóstico clínico-histológico hasta el último control o última consulta del paciente sea en tratamiento o vigilancia. La sobrevida o Intervalo Libre de Enfermedad, de Eventos, o simplemente ILE, nos referimos al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición. Por lo que es necesaria la realización de estudios descriptivos de sobrevida en pacientes pediátricos con astrocitomas que

han recibido diversos tratamientos de quimioterapia con la finalidad de evaluar cuál de ellos es el que otorga más SG y SLE en este tipo de pacientes de acuerdo a la estirpe histológica y/o grupo de riesgo.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

¿Cuál es la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad o evento en pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses de edad con diagnóstico de astrocitomas en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza en el periodo comprendido del 2002 al 2012?

Por el tipo de estudio no requiere hipótesis.

### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad o evento en pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses de edad con diagnóstico de astrocitomas en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

Determinar la Sobrevida Global de pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses de edad con diagnóstico de astrocitomas en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

Determinar la Sobrevida Libre de Enfermedad de pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses de edad con diagnóstico de astrocitomas en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

**Lugar donde se desarrolló el estudio:** Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Junio del 2015.

**Diseño de estudio:** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

**Población de estudio:** Pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses de edad con diagnóstico de astrocitomas que recibieron tratamiento en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del IMSS durante los años 2002 al 2012.

### **Criterios de selección**

**a) Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses de edad cumplidos.

Pacientes con diagnóstico histopatológico de astrocitomas en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

**b) Criterios de exclusión:** Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimio y radioterapia en otro hospital.

**c) Criterios de eliminación:** Que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

No requiere cálculo del tamaño de la muestra ya que este es un estudio observacional y por tanto se incluyó a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección establecidos.

## DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Por el tipo de estudio no se requiere establecer variables independientes y dependientes.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD	ESCALA DE MEDICION	TIPO VARIABLE
Astrocitomas	Es un grupo de tumores malignos derivados de los astrocitos células de la neuroglia del sistema nervioso central. <sup>15,16,17,21</sup>	Es un grupo de neoplasias malignas derivados de los astrocitos protoplasmáticos y fibrosos, por su diferenciación histologica se clasifican: Gliomas de bajo grado: Grado 1 (astrocitoma pilocítico, astrocitoma ependimario de células gigantes), Grado 2 (astrocitomas difusos, pilomixoides), Gliomas de alto grado: Grado 3 (Astrocitoma anaplasico), Grado 4 (Glioblastoma multiforme). <sup>15,16,17,21</sup>	1. Gliomas de bajo grado 2. Gliomas de alto grado	Categorica	Cualitativa  Nominal
Protocolo de tratamiento	Sistema o método que se emplea para curar o aliviar una enfermedad <sup>54</sup>	Esquema de radioterapia y/o quimioterapia y/o cirugía local aplicado a un paciente	1. Radioterapia 2. Quimioterapia 3. Cirugía local	Categorica	Cualitativa  Nominal
Sobrevida Global	Tiempo luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento hasta la presentación del suceso final en este caso la muerte. <sup>55</sup>	Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad o inicio del tratamiento hasta el fallecimiento del paciente si este ocurre.	Meses	Discreta	Cuantitativa  Continua
Sobrevida Libre de enfermedad/ evento	Tiempo luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento hasta la presentación del suceso final en este caso la muerte. <sup>55</sup>	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad o inicio del tratamiento y la recurrencia de la enfermedad o recaída	Meses	Discreta	Cuantitativa  Continua
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento <sup>56</sup>	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha	Años	Fue dividida en rangos etarios, según los años exactos y cumplidos del paciente	Cuantitativa  Continua



Género	Unidad sistemática para la clasificación de organismos <sup>56</sup>	Se identificará según se refiera en la encuesta llenada como hombre o mujer	Género	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal Dicotomica
Localización	El estudio del cuerpo humano se organiza por regiones siguiendo diversos criterios, primordialmente, una segmentación ordenada (Cabeza, cuello, tórax, abdomen, etcétera) <sup>56</sup>	Es el sitio anatómico donde se localiza el tumor que fue diagnosticado en el paciente	Cabeza y cuello: Cerebro, Cerebelo, Tronco Encefalico, Protuberancia, Medula Espinal, Talamo, Hipotalamo, Nervio Optico, Quiasma Optico, Via óptica.	Categorica	Cualitativa Nominal
Vivo	Que tiene vida o que no ha dejado de existir. Capacidad de nacer, respirar, desarrollarse, procrear, evolucionar y morir. <sup>56</sup>	Se identifica según se refiere en el expediente clínico.	1. SI 2. NO	Nominal	Cualitativa
Muerto	Termino de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático. <sup>56</sup>	Se identifica según se refiere en el expediente clínico.	1. SI 2. NO	Nominal	Cualitativa
Mortalidad	Número de muertes que ocurren en una sociedad. <sup>57</sup>	Es el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo determinado y causa.	Años	Vivo Muerto	Cualitativa Nominal Dicotomica

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

A todos los pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses de edad con diagnóstico de astrocitomas que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2012 se les realizo revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinara la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

## **ANALISIS ESTADISTICO.**

*Análisis estadístico.* El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor supervivencia para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la supervivencia para este tipo de pacientes

## **ASPECTOS ETICOS.**

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación sin riesgo de acuerdo al reglamento de investigación en salud ya que solo se va a determinar la SG y SLE de niños con astrocitomas y comparar cual tipo de tratamiento citotóxico ofrece más SG y SLE, tomando dicha información de los expedientes y carnets de los pacientes.

## **FACTIBILIDAD.**

### **RECURSOS HUMANOS:**

Pacientes pediátricos de 0 a 15 años, 11 meses de edad con cáncer (Astrocitomas) que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la Raza en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

**RECURSOS FINANCIEROS:** No requeridos

## RESULTADOS.

Fueron 44 pacientes 22 hombres y 22 mujeres con una edad promedio al momento del diagnóstico de 8.8 años (106 meses) cuando se encontraban en cualquier otra localización y cuando se encontraban en tallo cerebral fueron de un promedio de edad de 5.3 años (64 meses). Fueron 30 pacientes con astrocitomas de cualquier otra localización y 14 pacientes con astrocitomas de tallo cerebral.

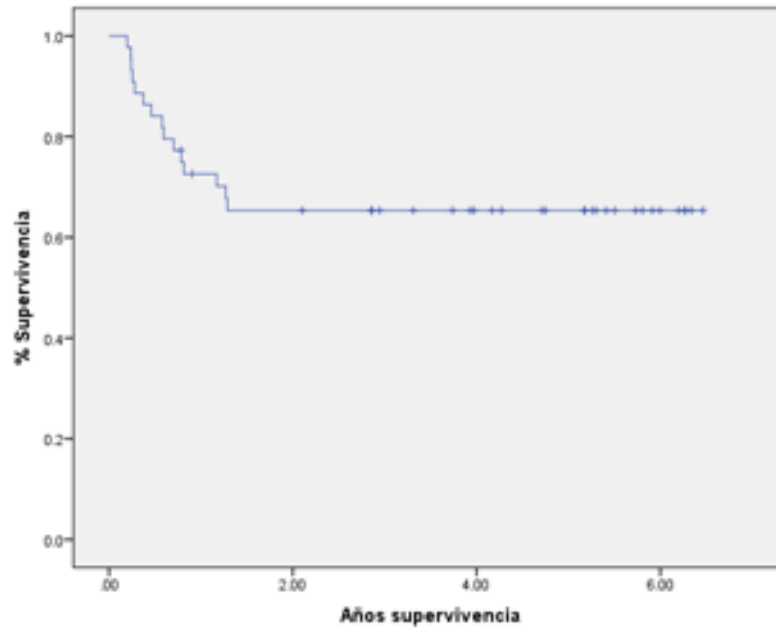


Al calcular la sobrevida global de todos ellos se reportó:

**Supervivencia global** a 5 años: 65.9% (N = 44)

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia: 4.4 años, IC95% = 3.6– 5.3 años.

**Fig. 1.** Supervivencia global de 44 niños con astrocitoma.



Cuando a los pacientes se les suspendió el tratamiento y entraron a vigilancia hasta la primera recaída tuvieron una sobrevida libre de enfermedad del 59%.

**Supervivencia libre de enfermedad (tiempo a partir de suspensión de tratamiento): n = 26/44**

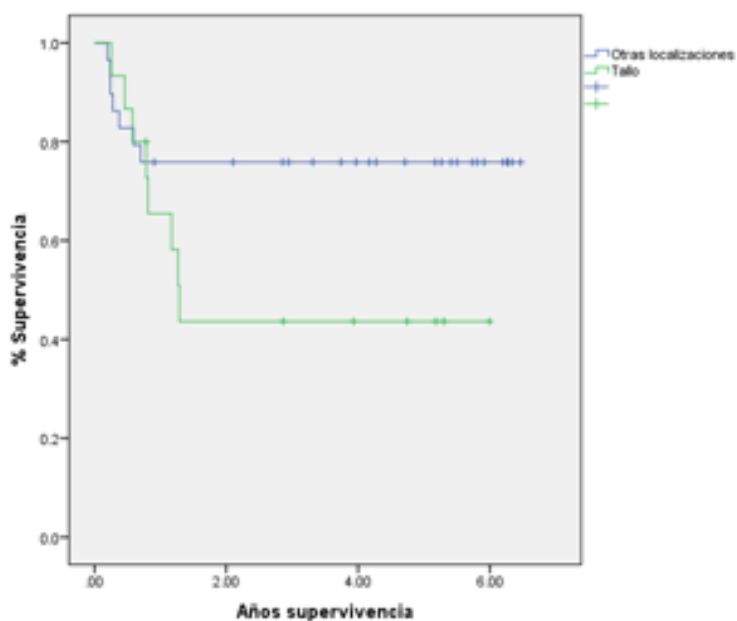
Promedio de tiempo actuarial de supervivencia libre enfermedad: 1.1 años, IC95% = 0.7–1.3 años.

**Supervivencia global por localización:  $p \leq 0.09$  (estadístico Log-Rank)**

<b>Localización</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Número fallecimientos</b>
Tallo	29	75.9%	7
Otras localizaciones	21	46.7%	8

- Promedio de tiempo actuarial de supervivencia tallo: 3.1 años, IC95% = 1.7– 4.4 años
- Promedio de tiempo actuarial de supervivencia otras localizaciones: 4.9 años, IC95% = 4.0– 5.9 años.
  - Fue significativamente estadístico la comparación de la supervivencia global entre los gliomas de tallo cerebral vs. Otras localizaciones debido a que en tallo murieron el 75.9% de los pacientes mientras que los pacientes con astrocitoma de cualquier otra localización excepto tallo murieron el 46.7%, como se muestra en la figura 2.

**Fig. 2.** Supervivencia de niños con astrocitomas por localización: *tallo vs. otras localizaciones*.

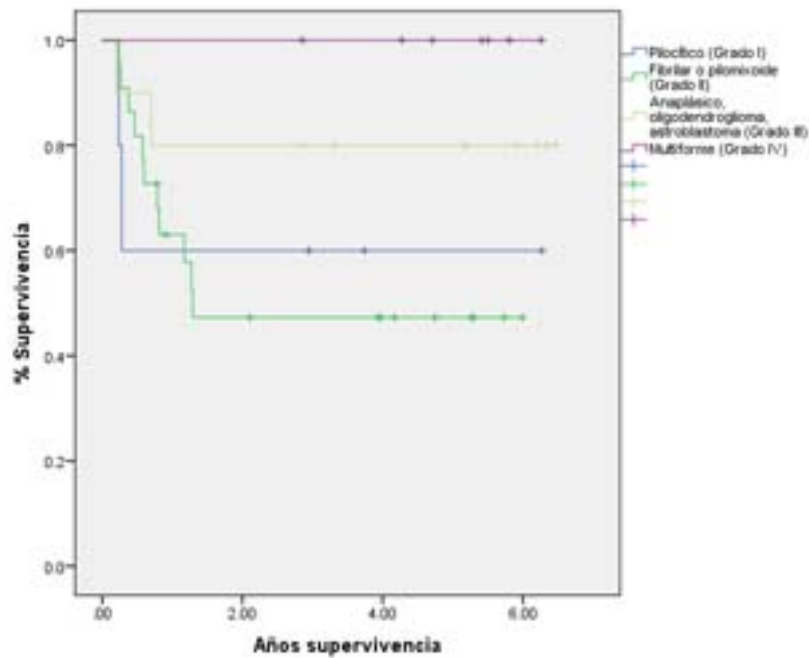


Supervivencia por tipo histológico:  $p = 0.02$  (estadístico Log-Rank)

Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
Pilocítico (Grado I)	5	60	2
Fibrilar o pilomixoide (Grado II)	22	50	11
Anaplásico, oligodendroglioma, astroblastoma (Grado III)	10	80	2
Multiforme (Grado IV)	7	100	0

Fue estadísticamente significativa la comparación de la supervivencia de los pacientes de acuerdo al tipo histológico del tumor debido a que donde se apreciaron más defunciones fue en el astrocitoma grado II de la OMS, mientras que no hubo fallecimientos en los glioblastomas multiformes, como se muestra en la figura 3.

**Fig. 3.** Supervivencia de niños con astrocitomas, por tipo histológico .



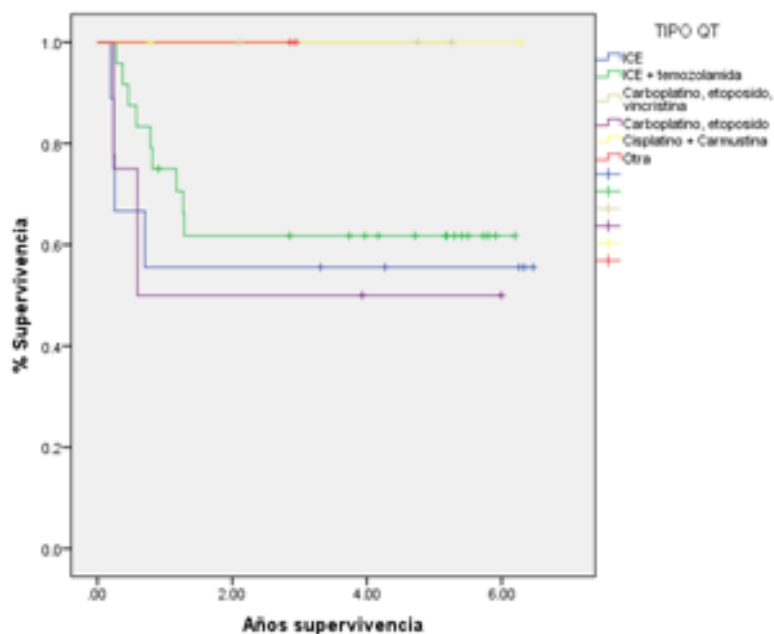
Supervivencia por tipo de quimioterapia primera línea:  $P = 0.20$  (estadístico Log-Rank)

Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
ICE	9	55.6	4
ICE + Temozolamida	24	62.5	9

Carboplatino, etoposido, vincristina	3	100	0
Carboplatino, etoposido	4	50	2
Cisplatino + Carmustina (BCNU)	2	100	0
Otra	2	100	0

Cuando comparamos la sobrevida obtenida de acuerdo al esquema de primera línea que se les otorgo a los pacientes no encontramos significancia estadística sin embargo la mayor sobrevida la tuvimos con esquema de carboplatino, etoposido y vincristina así como cisplatino más BCNU. como se muestra en la figura 4.

**Fig. 4.** Supervivencia de niños con astrocitomas de acuerdo al tipo de quimioterapia 1<sup>a</sup>. línea recibida.





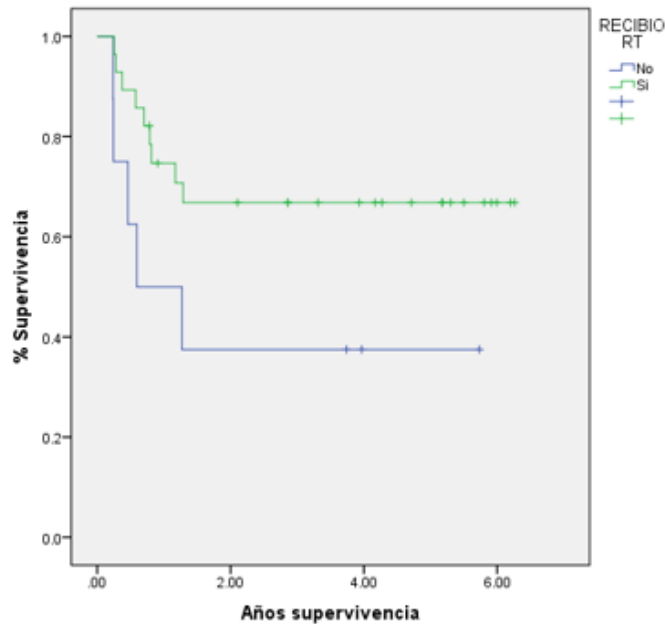
**Supervivencia tomando en cuenta tratamiento con radioterapia: P = 0.07**  
*(estadístico Log-Rank)*

Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
Con radioterapia	28	67.9	9
Sin radioterapia	8	37.5	5

**Nota: existen 6 pacientes que no se tiene información sobre haber recibido o no RT.**

- Promedio de tiempo actuarial de supervivencia con RT: 4.4 años, IC95% = 3.4–5.4 años
- Promedio de tiempo actuarial de supervivencia sin RT: 2.5 años, IC95% = 0.7–4.2 años
- Si hubo diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron radioterapia vs. los que no recibieron radioterapia ya que el porcentaje de pacientes vivos con radioterapia fue del 67.9% mientras que los que no la recibieron fue del 37.5%. Como se muestra en la figura 5.

**Fig. 5.** Supervivencia de niños con astrocitomas, tomando en cuenta tratamiento con o sin radioterapia.



## DISCUSION.

En este trabajo de investigación se demuestra la sobrevida obtenida de pacientes que fueron tratados únicamente con diagnóstico clínico, de imagen y el histopatológico, sin embargo en ninguno de ellos se estudió la biología molecular del tumor es decir el comportamiento biológico del tumor. Un problema importante de la nueva clasificación es el desconocimiento de la etiopatogenia de los astrocitomas. Se estima que un 5% de los astrocitomas cerebrales son hereditarios, asociados especialmente a la neurofibromatosis. Un factor etiológico adquirido demostrado en los astrocitomas es la radiación. Del estudio del genoma de los astrocitomas se puede concluir que existe todavía un gran número de alteraciones genéticas de significado desconocido, como se deduce de los estudios de hibridación genómica comparada. Las alteraciones citogenéticas detectadas mediante esta técnica son del tipo de amplificación y delección, y en el caso de los astrocitomas se ha visto que afectan a prácticamente la totalidad de los cromosomas. A esto hay que añadir las alteraciones debidas a mutaciones puntuales y a cambios epigenéticos como la hipermetilación de genes promotores.

Se ha observado que existen unas alteraciones moleculares propias de cada grado histológico tumoral. De forma paralela al proceso de malignización histológica, existe una secuencia de eventos genéticos, que incluyen la amplificación del gen *PDGF/Ry* la mutación del gen *TP53* como acontecimientos moleculares iniciales, y la alteración de los genes *EGFR* y *PTEN* como alteraciones tardías. La investigación molecular actual ha demostrado que en los astrocitomas hereditarios existen unos genes alterados causantes del desarrollo tumoral, que se conocen con bastante aproximación. Se trata de unas proteínas activadoras de la GTPasa en la neurofibromatosis (17q11 y 22q12), del complejo responsable de las reparaciones de ADN en el síndrome de Turcot(3p21 y 7p22) y de la proteína p53 en el síndrome de Li-Fraumeni(17p13).

Un aspecto fundamental a tener en cuenta de los astrocitomas es la heterogeneidad fenotípica y molecular, más marcada cuánto más maligno es el tumor. La neoplasia

puede presentar distintas propiedades biológicas en diferentes áreas del tumor en función de los clones tumorales que lo componen. Este hecho dificulta más la de por sí ardua tarea de clasificación biológica tumoral.

En un estudio propio de una serie de astrocitomas de grado II se apreció que la actividad proliferativa tumoral era baja en la mayoría del tumor, pero que existían algunos casos en los que coexistía con pequeños focos de mayor actividad proliferativa, mayor densidad celular y pérdida de la expresión de proteínas importantes en la oncogénesis, como es la proteína DCC (Fig. 1). Por el seguimiento de los pacientes y la realización de nuevas biopsias se comprobó que estos focos eran indicativos de un cambio en el grado tumoral. La heterogeneidad intratumoral en los astrocitomas es un hecho relevante. Esto se ha descrito en relación con los rasgos histológicos, la actividad proliferativa y alteraciones génicas como por ejemplo, el número de deleciones y amplificaciones de regiones cromosómicas, que eran distintas según el área tumoral estudiada. En nuestro estudio observamos que el mayor número de defunciones fue en pacientes que tenían precisamente astrocitomas grado II de la OMS pero tuvimos desconocimiento de la heterogeneidad intratumoral de estos.

Una estrategia interesante para el estudio de la heterogeneidad tumoral se basa en la microdissección tisular manual o mediante láser, seleccionando aquellas áreas que muestran especiales rasgos histológicos o inmunocitoquímicos, y la posterior obtención de ADN, ARN o proteínas. Es previsible que en el futuro se avance más en el conocimiento de las alteraciones moleculares referidas a áreas tumorales concretas, que permitan establecer si el tumor ha adquirido propiedades nuevas que lo doten de una mayor agresividad biológica y clínica

### ***Astrocitomas genéticamente estables e inestables***

Hasta el momento no es posible predecir qué astrocitomas debajo grado se transformarán, aunque existen datos moleculares útiles de cara a esta predicción. En este sentido podríamos distinguir, desde un punto de vista teórico, entre astrocitomas debajo grado genéticamente estables (no se transforman) y

genéticamente inestables (potencialidad de transformación). Se propone la denominación de astrocitomas genéticamente estables para aquellos astrocitomas de grado II, y eventualmente de grado III, que no muestran tendencia a la adquisición de un grado histológico mayor. Por el contrario, podemos considerar como astrocitomas inestables a aquellos gliomas de grados II o III que muestran potencialidad para adquirir mayores grados histológicos. Creemos que esta tendencia a la transformación puede valorarse mediante la evaluación inmunohistoquímica de determinados parámetros y de ciertas alteraciones génicas. Los astrocitomas inestables no presentan por lo general rasgos histológicos distintivos, aunque pueden mostrar un componente gemistocítico notable. Se concibe al gemistocito como un tipo celular genéticamente inestable, con clara proclividad a malignizar. Los gemistocitos son astrocitos de citoplasma abundante, intensamente eosinofílico y núcleo excéntrico. Estas células son escasamente proliferantes, muestran una intensa expresión de la proteína fibrilar ácida glial (GFAP), tienen bloqueada la apoptosis y presentan mutación del gen *TP53*. Estos dos últimos hechos explicarían la especial susceptibilidad de los astrocitomas gemistocíticos –astrocitomas compuestos de al menos un 20% de gemistocitos– a malignizar. El inmunomarcaje de estas células mediante anticuerpos frente a Bcl-2 o GFAP es útil de cara a la estimación de la densidad de astrocitos gemistocíticos en el tumor. Los aspectos más relevantes en la valoración de los astrocitomas de bajo grado inestables son:– *Marcadores de proliferación celular*. Dos técnicas pueden aplicarse a la práctica diaria: inmunohistoquímica, especialmente frente al antígeno Ki-67, y citofluorometría. Parece preferible la evaluación inmunohistoquímica dado que la proliferación no tiene por qué ser homogénea en todo el tejido tumoral. Un índice de proliferación mayor del 5% frente a Ki-67 es indicativo de una proliferación inusual y se asocia una mayor tendencia a la malignización. Por ello, la actividad proliferativa tumoral se correlaciona con la supervivencia en los astrocitomas de bajo grado. Además, este marcador puede ser de ayuda en la asignación de grado en aquellos astrocitomas en los que se duda entre los grados II y III. *Valor de la ploidía*. La determinación de la ploidía en los astrocitomas de bajo grado tiene valor pronóstico pero no se ha demostrado en los

de alto grado. La aneuploidía en los astrocitomas de bajo grado va ligada a inestabilidad genómica, a la mutación del gen *TP53* y a una mayor tendencia a la malignización. *Detección de la inactivación de genes supresores y de la activación de oncogenes en las células tumorales.* Existe una multiplicidad de factores moleculares sobre los que se realiza una intensa investigación. De las alteraciones moleculares que se ha demostrado que intervienen en la malignización de los astrocitomas, ninguna parece tener valor pronóstico independiente de forma aislada. Se ha descrito una multiplicidad de alteraciones moleculares, de las que cabe destacar la mutación del gen *TP53*, la deleción de cromosoma 17p, la amplificación del cromosoma 7, la deleción del cromosoma 10, la mutación del gen *PTEN* (*phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome TEN*), la deleción del gen *DCC* (gen delecionado en el cáncer de colon), la sobreexpresión, mutación o amplificación del gen *EGFR* (receptor del factor de crecimiento epidérmico) y la sobreexpresión del gen *VEGF* (factor de crecimiento del endotelio vascular) y de su receptor. Otros genes implicados en el control del ciclo celular también están alterados, como el retinoblastoma, el *P16*, el *MDM2*, etc.

– *Posible valor de la mutación del gen TP53 como indicador de astrocitomas de bajo grado inestables.* En los astrocitomas en los que el gen *TP53* está mutado no se ejerce el doble efecto de bloqueo celular –a través del gen *P21*– y de facilitación de la apoptosis –a través del gen proapoptótico *BAX*–. La mutación del gen favorece por tanto que se produzcan clones de células tumorales proliferantes y refractarias a la apoptosis, sobre los cuales se desarrollan eventos génicos acumulativos responsables de la malignización. La detección inmunohistoquímica de la proteína p53 en los astrocitomas de bajo grado con valores relativos superiores al 20% de núcleos tumorales marcados se correlaciona con el daño del gen. No hay que olvidar que existen mecanismos no asociados a la mutación del gen *TP53* que estabilizan la proteína y ocasionan su acumulación [19]. Así, por ejemplo, existen tipos histológicos, como el astrocitoma pilocítico, que con frecuencia muestran una marcada inmunorreactividad para la proteína p53 no asociada a mutación del correspondiente gen. Estas y otras razones explican por qué los estudios de correlación pronóstica sobre la base de la detección inmunohistoquímica de la

proteína p53 en los astrocitomas de bajo grado han dado resultados contradictorios. En resumen, se puede considerar que los astrocitomas de bajo grado aneuploides, inusualmente proliferativos y con el gen *TP53* mutado, constituyen un subgrupo de tumores con una mayor tendencia a malignizar. Estas alteraciones por lo general tienden a ir unidas. Además, los astrocitomas inestables presentan un mayor número de alteraciones genéticas. Desde el punto de vista citogenético y molecular, estos tumores presentan un mayor número de amplificaciones/deleciones que un astrocitoma estable.

## CONCLUSIONES.

- 1.-La Supervivencia global a 5 años: 65.9% (N = 44)
- 2.-La supervivencia libre de enfermedad del 59%.
- 3.-La Supervivencia global por localización:  $p \leq 0.09$  (*estadístico Log-Rank*)
- 4.-La Supervivencia por tipo de quimioterapia primera línea:  $P = 0.20$  (*estadístico Log-Rank*)
- 5.-La Supervivencia por tipo histológico:  $p = 0.02$  (*estadístico Log-Rank*)
- 6.-La Supervivencia tomando en cuenta tratamiento con radioterapia:  $P = 0.07$  (*estadístico Log-Rank*)

El abordaje clínico de los pacientes con tumores del SNC requiere de un amplio conocimiento de los diferentes tipos histológicos de neoplasias, así como del comportamiento biológico de cada uno de ellos.

**ANEXOS****ANEXO 1****HOJA DE RECOLECCION DE DATOS****SOBREVIDA DE NIÑOS CON ASTROCITOMAS EN CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
2002 - 2012.**

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE \_\_\_\_\_ AÑO DE  
 NACIMIENTO \_\_\_\_\_  
 AFILIACION \_\_\_\_\_  
 EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

2.-CUADRO CLINICO:

LOCALIZACION:

\_\_\_\_\_

3.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del  
diagnostico \_\_\_\_\_

BIOPSIA (SI) (NO) RESECCION COMPETA (SI) (NO) RESECCION  
 PARCIAL (SI)(NO)

RNM DE CRANEO CON GADOLINEO  
 POSTQUIRURGICA \_\_\_\_\_

TIPO DE

HISTOLOGIA: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4.-TIPO DE TRATAMIENTO: FECHA DE INICIO DE

QUIMIOTERAPIA \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA 1era línea

ESQUEMA \_\_\_\_\_ No. Ciclos \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA 2da línea

ESQUEMA \_\_\_\_\_ No. Ciclos \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA 3era línea

\_\_\_\_\_

EXISTIO SEGUNDA CIRUGIA: (SI) (NO)

FECHA \_\_\_\_\_

RADIOTERAPIA

(SI)(NO) \_\_\_\_\_ (DESCRIBI

R SITIO Y DOSIS)

TOTAL DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA \_\_\_\_\_ FECHA ULTIMA

QT \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES SEC A LA

QT \_\_\_\_\_

5.-ESTADO ACTUAL: FECHA DE LA ÚLTIMA CONSULTA O

CONTROL \_\_\_\_\_

*VIVO* A) SIN ENFERMEDAD  
B) CON ENFERMEDAD EN: A)QT ADYUVANTE B)QT PALIATIVA  
C)RECAIDA  
C) ALTA POR: 1) vigilancia 2 )muerto 3)abandono 4)egreso por edad.

*MUERTO* A) POR ENFERMEDAD B) POR COMPLICACION C)  
OTRO \_\_\_\_\_

Sobrevida global (fecha del diagnóstico----fecha del último control)  
Sobrevida libre de enfermedad (fecha del diagnóstico-----fecha recaídas)



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Ferlay Jacques, Soerjomataram Isabelle, Dikshit Rajesh, Eser Sultan, Mathers Colin, Rabelo Marise, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Source, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014; (136): E359-E386.
- 2) U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2011 *Incidence and Mortality of Cancer Web-based Report*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2014. Available at: [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs).
- 3) Fajardo Gutiérrez Arturo, Mejía Aranguré Juan Manuel, Hernández Cruz Leticia, Mendoza Sánchez Hilda Francisca, Garduño Espinosa Juan, Martínez García María del Carmen. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Panam Salud Publica*. 1999; 6(2): 75-88.
- 4) Birch JM, Mardsen HB, Morris Jones PH, Pearson B, Blair V. Improvements in survival from childhood cancer: results of a population based survey over 30 years. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296(6633):1372-1376.
- 5) U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2011 *Incidence rates childhood Cancer*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2014. Available at: [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs).
- 6) U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2011 *Death rates childhood Cancer*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2014. Available at: [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs).
- 7) Info Cáncer [sitio web]. México. Estadísticas a Propósito del Día Mundial contra el Cáncer-INEGI 2010; 2013 [actualizado marzo 2014]. Disponible en: <http://www.infocancer.org.mx/estadisticas-a-proposito-del-da-mundial-contral-el-cncer-con783i0.html>.
- 8) Quero Hernández Armando, Rosas Sumano Ana Beatriz, Álvarez Solís Rubén M, Vargas Vallejo Marcelo. Neoplasias malignas en los niños del Hospital General de Oaxaca entre 1999 y 2011. *Rev Mex Pediatr*. 2013; 80(4): 136-141.
- 9) Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Perfil Epidemiológico de Cáncer en Niños y Adolescentes en México. México, D.F: IEPSA; 2011.
- 10) Secretaría de Salud CeNSIA [sitio web]. México. Cáncer infantil en México; 2010 [actualizado febrero 2015]. Disponible en: [http://censia.salud.gob.mx//contenidos/cancer/cancer\\_infantil.html](http://censia.salud.gob.mx//contenidos/cancer/cancer_infantil.html)
- 11) Juárez Ocaña S, Palma Padilla V. Gonzalez Miranda G, Carreón Cruz R, Mejía Aranguré JM, Fajardo Gutiérrez A. Tendencia del cáncer en niños derechohabientes del IMSS durante el periodo 1996-2005. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008; 46(4): 349-350.
- 12) Fajardo Gutiérrez Arturo, Rendón Macías Mario Enrique, Mejía Aranguré Juan Manuel. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49(supl 1): S43-S70.

- 13) Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: A review of 6,212 cases from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *Cancer*. 2009; 115: 5761-5770. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24663>
- 14) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. *Who Classification of tumors of the CNS*. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC, World Health Organization; 2007.
- 15) Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol*. 2009; (24): 1397-1408.
- 16) Pardal Souto M.J., Hernandez Marquez C, Lassaletta Atienza A, Ruano D, Cormenzana M, Madero L. Gliomas de bajo grado: revisión de 10 años. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(2): 68-74.
- 17) Lopez Aguilar Javier Enrique, Rioscovian Soto Ana Paulina, Sepúlveda Vildósola Ana Carolina, et al. Biomarcadores moleculares y su asociación con la supervivencia en niños con astrocitomas. *Salud(i)Ciencia*. 2014; (20): 373-377.
- 18) Rodriguez R, Luongo A, Mañana G, Wilson E. Tumores primarios del sistema nervioso central. In: Musé IM, Viola A, Sabini G, eds. *Aspectos prácticos de la clínica oncológica*. Montevideo: Sudamericana, 2004. p. 411-418.
- 19) Lopez E, Sepúlveda AC, Betanzos Y. Clinical and molecular parameters for risk stratification in Mexican Children with meduloblastoma. *Arc Med Rs*. 2007; (38): 769-779.
- 20) Estrada Gonzalez JR, Perez Gonzalez J. *Neuroanatomía funcional*. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1987: 31-60.
- 21) Perez Ortiz Letier, Galarraga Inza Joaquin, Gomez Suarez Héctor. Tumores astrocíticos malignos. *Apuntes histopatológicos*. *Rev Cubana Oncol*. 2001; 17(3): 180-187.
- 22) Shono T, Tofilon PJ, Bruner JM, Owolbi O, Lang FF. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cáncer Res*. 2001; 61(11): 4375-4381.
- 23) Bello, M.J., De Campos, J.M., Kusak, M.E., Et Al.: Ascertainment Of Chromosome 7 Gains In Malignant Gliomas By Cytogenetic And Rflp Analyses. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 72: 55-58.
- 24) Bigner, S.H., Mark, J., Burger, P.C., Et Al.: Specific Chromosomal Abnormalities In Malignant Human Gliomas. *Cancer Res* 1988; 48: 405-411.
- 25) Jenkins, R.B., Kimmell, D.W., Moertel, C.A, Et Al.: A Cytogenetic Study Of 53 Human Gliomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 39: 253-279.
- 26) Lindstrom, E., Salford, L.G., Heim, S., Et Al.: Trisomy 7 And Sex Chromosome Loss Need Not Be Representative Of Tumor Parenchyma Cells In Malignant Glioma. *Genes Chrom Cancer* 1991; 3: 474-479.
- 27) Ransom, D.T., Ritland, R., Moertel, C.A, Et Al.: Correlation Of Cytogenetic Analysis And Loss Of Heterozygosity Studies In Human Diffuse Astrocytomas And Mixed Oligo-Astrocytomas. *Genes Chrom Cancer* 1992; 5: 357-374.
- 28) Griffin, C.A, Long, P.P., Carson, B.S., Brem, H.: Chromosome Abnormalities In Low-Grade Central Nervous System Tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 60: 67-73.

- 29) Ransom, D.T., Ritland, R.S., Kimmel, D.W., Et Al.: Cytogenetic And Loss Of Heterozygosity Studies In Ependymomas, Pilocytic Astrocytomas, And Oligodendrogliomas. *Genes Chrom Cancer* 1992; 5: 348-356.
- 30) Lopez Aguilar Enrique, Rioscovian Soto Ana, Betanzos Cabrera Yadira, Ruiz Esparza Ruth, Sepúlveda Vildósola Ana Carolina. Alteraciones cromosómicas y supervivencia en pacientes con astrocitomas. *Rev Med Inst Seguro Soc.* 2014; 52(supl 2): 98-103.
- 31) Instituto Nacional del Cáncer [sitio web]. EE. UU. Astrocitomas infantiles; 2012 [actualizado febrero 2015]. Disponible en <http://www.cancer.gov/español/pdq/tratamiento/astrocitomas-infantiles/HealthProfessional>
- 32) Otero-Rodríguez A, Sarabia-Herrero R, García-Tejeiro M, Zamora-Martínez T. Spontaneous malignant transformation of a supratentorial pilocytic astrocytoma. *Neurocirugía (Astur)*. 2010; (21): 245-252.
- 33) Shibahara I, Kawaguchi T, Kanamori M, Yonezawa S, Takazawa H, Asano K, et al. Pilocytic astrocytoma with histological malignant features without previous radiation therapy: case report. *Neurol Med Chir (Tokio)*. 2011; (51):144-147.
- 34) Pérez -Ortiz L, Galarraga J, Gómez-Suárez H, Tamayo-Suárez JD. Clasificación de los gliomas astrocíticos. Breves consideraciones. *Rev Neurol* 2000; (31):1180-1183.
- 35) Tatter SB, Wilson CB, Harsh IV GR. Neuroepithelial tumors of the adult brain. En: Youmans JR, ed. *Neurological surgery. A comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 2612-2684.
- 36) Levin VA, Gutin PH, Leibel SA. Neoplasms of the central nervous system. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993: 1679-1737.
- 37) Daumas-Duport C, Scheitauer BW, O' Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988; (62): 2152-2165.
- 38) Mohapatra G, Bollen AW, Kim DH, Lamborn K, Moore DH, Prados MD, et al. Genetic analysis of glioblastoma multiforme provides evidence for subgroups within the grade. *Genes Chromosom Cancer* 1998; (21): 195-206.
- 39) Gonzalez Trujillo Fernando, Castro Noriega Camila, Castro Ramirez Oscar Javier, Olaya Natalia, Penagos Gonzalez Pedro José, Zubieta Vega Camilo, et al. Glioblastoma multiforme: actualidad en marcadores biomoleculares como factores de pronóstico a propósito de una serie de casos con sobrevida mayor a 2 años en el Instituto Nacional de Cancerología. INC-Colombia. *Acta Neurol Colomb.* 2014; 30(4): 282-289.
- 40) Coca S, Vaquero J, Martos J. A, Moreno M, Rodriguez J. Características inmunohistoquímicas de los tumores cerebrales. *Neurocirugía*. 1993; (4): 267-283.
- 41) Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol*. 2009; (24): 1397-1408.

- 42) Fisher PG, Tihan T, Goldthwaite PT, Wharam MD, Carson BS, Weingart JD, et al. Outcome analysis of childhood-low-grade astrocytomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; (51): 245-250.
- 43) Hernandez FC, Martinez GV, Rey JA. Biología molecular de los glioblastomas. *Neurocirugía*. 2007; (18): 373-382.
- 44) Docampo J, Gonzalez N, Muñoz A, Bruno C, Morales C. Astrocitoma pilocítico: Formas de presentación. *Rev Argent Radiol*. 2014; 78(2): 68-81.
- 45) Stupp R, Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C. Anaplastic astrocytoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; (63): 72-80.
- 46) Jusué-Torres, I.; Alcázar-Vaquerizo, L.; Gómez-Angulo, J.C.; Navarro-Torres, R.; López-Serrano, R.; García Miralles, N.: Diseminación leptomeníngea de un astrocitoma pilocítico cervical en el adulto: publicación de un caso y revisión de la literatura. *Neurocirugía* 2011; (22): 445-452.
- 47) Fuentes Rivera Paola, Heredia Adela, Casavilca Sandro, Orrego Enrique. Glioblastoma multiforme metastásico a ganglio linfático cervical: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Cancerológica*. 2012; 42(1): 39-43.
- 48) Rodríguez Robinson, Lombardo Karina, Roldan Gloria, Silvera Jaime, Lagomarsino Roberto. Glioblastoma multiforme cerebral hemisférico. *Rev Med Urug*. 2012; 28(4): 250-261.
- 49) Matías Riu J. Diagnóstico por imagen de las neoplasias intracraneales. In: Rosell R, Ariza A, Ley A, eds. *Tumores del sistema nervioso central: epidemiología, nosología y terapéutica*. Barcelona: Doyma, 1993. p. 31-53.
- 50) Gorostiza Laborda D, Mateos Goñi B, Berastegui Imaz M, Escudero Martínez I, Iturre Salinas B. Afectación difusa del cerebelo en la edad pediátrica: hallazgos en resonancia magnética. *Radiología*. 2013; 55(3): 253-260.
- 51) Pérez Ortiz Letier, Rodríguez Ramos Eglys, Figueredo Rodríguez Roger, Barroso García Esperanza. Astrocitoma Anaplásico Y Glioblastoma Multiforme: Factores Que Influyen En La Supervivencia. *Rev Cubana Cir* 2001; 40(2): 87-91.
- 52) Marino Juan, Gómez Elsa, García Castaño Almudena, Marco de Lucas Enrique, Maldonado Sergio, Martín Lázaro Rubén, et al. Gliomas Hemisféricos OMS grado II: revisión del manejo actual. *Neurocirugía*. 2012; 23(3): 104-111.
- 53) Lopez Aguilar Enrique, Sepúlveda Vildósola Ana Carolina, Rioscovián Soto Ana, Gascon Lastiri Graciela, Rojas Puentes Federico, Siordia Reyes Georgina, et al. Sobrevida De Los Pacientes Con Astrocitoma De Alto Grado Que Expresan El Antígeno Ki67, Atendidos En Un Hospital De Pediatría. *Gac Méd Mex*. 2010; 146(2): 118-123.
- 54) Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Gonzalez Enriquez J, Martín Moreno JM, Villar Alvarez F. Análisis de decisión clínica. *Med Clin (Barc)*. 1990; 348-354.
- 55) Viv Bewick, Liz Cheek and Jonathan Ball. Statistics review 12: Survival analysis. *Critical care*. 2004; 8:389-394.
- 56) Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española*. 23ª edición. Editorial DRAE. Octubre 2014. Madrid, España.
- 57) Manton KG. "Changing Concepts of Morbidity and Mortality in the Elderly Population" *Milbank Mem Fund Q*. 1982; 60:183-244.