

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Resultados terapéuticos en pacientes de alto riesgo por edad con
diagnóstico de astrocitoma: estudio multicéntrico

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA

DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

ONCOLOGIA PEDIATRÍA

Tutor de Tesis: Dr. Roberto Rivera Luna

MÉXICO D.F., 2006

HOJA DE APROBACIÓN



Dr. José N. Reynes Manzur
Director de Enseñanza



Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefa del Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado



Dr. Roberto Rivera Luna
Subdirector de Hemato-Oncología y Profesor titular del Curso
Tutor del trabajo de investigación

RESUMEN

Resultados terapéuticos en pacientes de alto riesgo por edad con diagnóstico de astrocitoma: estudio multicéntrico.

Zapata-Tarrés Marta*, Rivera-Luna Roberto*, Medina-Sanson Aurora**, López-Aguilar Enrique***, Gutiérrez-Castrellón Pedro****.

Servicio de Oncología*, Subdirección de hemato-oncología; Director de Investigación**** Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez**; Servicio de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI México D.F.

Los tumores del sistema nervioso central son la segunda causa de cáncer en la edad pediátrica. Los astrocitomas son de los más frecuentes con una presentación histopatológica diversa que ha permite identificar astrocitomas con muy bajo potencial de agresividad hasta tumores muy agresivos que causan la muerte. Consideramos que el diagnóstico así como el tratamiento de esta entidad ha evolucionado junto con las nuevas técnicas de neuroimagen, cirugía, uso de quimioterapia y radioterapia principalmente en los pacientes menores de tres años. **Objetivo:** describir los resultados terapéuticos de los pacientes con astrocitoma menores de tres años en tres instituciones de tercer nivel de la ciudad de México entre 1970 y 2002. **Material y métodos:** estudio observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo. Informe de casos. Se incluyeron pacientes menores de tres años con diagnósticos histopatológico de astrocitoma independientemente del grado de anaplasia en el Instituto Nacional de Pediatría, en el Hospital Infantil de México y en el Centro Médico Siglo XXI. Se capturaron las variables: edad al diagnóstico, sitio de la lesión, esquema de tratamiento empleado, respuesta al tratamiento, complicaciones, estado actual, causa de muerte y secuelas en los pacientes vivos. Se efectuó la descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión. La supervivencia se evaluó con curvas de Kaplan y Meier. **Resultados:** 47 pacientes menores de tres años con diagnóstico en más del 80% de astrocitoma de bajo grado. Se corrobora que la cirugía es el factor pronóstico principal. La supervivencia general es del 55% a 20 años. La supervivencia de los pacientes con tumores supratentoriales es significativamente mayor a los infratentoriales. No existen más secuelas en los pacientes con radioterapia. La cirugía y la radioterapia tienen un efecto similar en la calidad de vida. **Discusión:** La incidencia es similar a la descrita mundialmente. La mejor supervivencia en pacientes con tumores supratentoriales se asocia a menor mortalidad quirúrgica. Las secuelas se observan de igual manera como consecuencia de la radioterapia y de la cirugía. **Conclusiones:** Los tumores supratentoriales en este grupo de edad tienen un mejor pronóstico. No existe un tratamiento definido para este grupo de pacientes, por lo que es difícil analizar los co-variados que puedan afectar estos resultados. Es necesario unificar tratamientos para poder establecer conclusiones nacionales.

ABSTRACT

Therapeutic results in high risk patients with astrocitomas: multicentric study.

Zapata-Tarrés Marta*, Rivera-Luna Roberto*, Medina-Sanson Aurora**, López-Aguilar Enrique***, Gutiérrez-Castrellón Pedro****.

Servicio de Oncología*, Subdirección de hemato-oncología; Director de Investigación**** Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez**; Servicio de Oncología, Centro Medico Nacional Siglo XXI México D.F.

Central nervous system tumors are the second cause of death in pediatric age. Astrocitomas are the most frequent with a diverse histopathologic presentation that let us identify from low grade tumors to high grade tumors that can kill patients. We consider that diagnosis and treatment are in transformation in parallel with new neuroimage techniques, surgery, chemotherapy and radiotherapy principally in children less than 3 years. **Objective:** describe therapeutic results of patients with astrocitoma less than three years old in three institutions of Mexico City between 1970 and 2002. **Material y methods:** observational, comparative, longitudinal, retrospective y retrolective. We included high risk patients with diagnosis of astrocitoma in the Instituto Nacional de Pediatría, el Hospital Infantil de México y el Centro Médico Siglo XXI. We captured variables: age at diagnosis, evolution, localization, treatment received, response to treatment, complications), actual status, cause of death and secuelae. The statistical analysis was made with Kaplan Meier survival curves and central, dispersion proofs. **Results:** 47 patients under tree years with diagnosis in more than 80% of low grade astrocytoma. We confirm that surgery is the most important prognosis factor. Global survival is 55% at 20 years. Survival in patients with supratentorial tumors is significantly higher than infratentoriales. There are no more secuelae in patients who received radiotherapy. Surgery and radiotherapy have a similar effect in quality of life. **Discussion:** Incidence is similar as described in litterature. Better survival in supratentorial tumors is associated to a fewer surgical mortality. Secuelae are similar in surgery and radiotherapy probable due to the short age of patients. **Conclusions:** Supratentorial tumors in this age group have a better prognosis. There is no defined treatment is this group of patients; this is the reason why it is difficult to analyze covariates that can affect results. It is necessary to unify treatments in order to establish national conclusions and improve children's life.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está dedicado de manera muy particular al Dr. Roberto Rivera Luna quien ha logrado a lo largo de varios años contagiarme no solamente del amor a esta especialidad a la vez tan noble y desconcertante que día con día nos presenta nuevas preguntas y retos, sino también de la pasión por vivir.

Agradezco a la Dra. Cárdenas, al Dr. Leal, al Dr. Olaya, a la Dra. Castellanos y la Dra. Niembro por su disposición para enseñar y por su gran apoyo a lo largo de mi residencia.

Agradezco a los niños de oncología que además de ayudarme a aprender esta disciplina me enseñaron a valorar la vida y me cambiaron la perspectiva del tiempo y del futuro.

Finalmente le dedico este trabajo a Hugo y a Monserrat que me acompañaron con mucho amor ese tiempo.

INTRODUCCION

El cáncer ocupa en México una de las primeras diez causas de muerte en todos los grupos de edad pediátrica y es la segunda en los niños de 5 a 14 años. En México la tasa de mortalidad por cáncer en menores de 15 años se incrementó 20.3% en el periodo de 1980-1995. El propósito actual es mantener esas tasas de supervivencia con menor cantidad de secuelas en los sobrevivientes de cáncer meta alcanzable al mejorar los métodos diagnósticos, terapéuticos, de rehabilitación y seguimiento (1, 2, 3).

I. DEFINICION Y EPIDEMIOLOGIA DE LOS ASTROCITOMAS

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son la segunda causa de cáncer en la edad pediátrica (1,2). La incidencia anual de cáncer en el SNC en el mundo es de aproximadamente 2.8 por 100,000 niños por año. La mortalidad general por este tipo de tumores es 45%, sin embargo la morbilidad es más elevada alcanzando cifras hasta del 80% (retraso psicomotor, paresia, alteraciones conductuales, de lenguaje, etc...)(4).

En centros de referencia, las neoplasias malignas más frecuentes en el SNC son los astrocitomas y los meduloblastomas . Los astrocitomas tienen una expresión histopatológica diversa que ha permitido identificar astrocitomas con muy bajo potencial de agresividad hasta tumores muy agresivos que causan la muerte en el paciente en pocas semanas (5).

II. CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS DE LOS ASTROCITOMAS

Los astrocitomas pertenecen al grupo de tumores de tejido neuroglial. Su clasificación y por lo tanto su división en grados de malignidad han tenido muchos cambios a lo largo de los años debido al desarrollo de las técnicas de inmunohistoquímica así como de biología molecular.

La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los divide en base a la célula de origen. Los astrocitomas por lo tanto se encuentran en los derivados del tejido neuroglial (6) (Anexo 1).

Se caracterizan también por el grado de diferenciación denominándose grados I, II, III y IV (Clasificación de Kernohan). Esta graduación va directamente en relación al potencial de infiltrar de manera micro y macroscópica el sistema nervioso más allá de los límites de la neoplasia.

Esta graduación se basa en las características histológicas. La clasificación de St Anne Mayo toma en cuenta la atipia, las mitosis, la proliferación endotelial y la presencia o no de necrosis y divide a las neoplasias en grado I, II, III y IV. Si no presenta ninguna es grado I, si presenta discreta hiperplasticidad es grado II, si presenta atipia, mitosis y/o neoformación vascular es grado III y si además presenta necrosis es grado IV. Esta clasificación ha mostrado buena reproducibilidad intraobservador y buena correlación con las curvas de supervivencia (7,8,9).

TABLA 1.- COMPARACION DE LA CLASIFICACION DE LA OMS LA GRADUACION DE ST ANNE/MAYO.

OMS	DESIGNACION OMS	DESIGNACION ST ANNE/MAYO	CRITERIO HISTOLOGICO
I	Astrocitoma pilocítico		
II	Astrocitoma (fibrilar de bajo grado)	Astrocitoma grado 1 Astrocitoma grado 2	Cero criterios Un criterio, usualmente atipia.
III	Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma grado 3	2 criterios, usualmente atipia nuclear y actividad mitótica.
IV	Glioblastoma multiforme	Astrocitoma grado 4	3 criterios, usualmente atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial y/o necrosis.

III. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS ASTROCITOMAS

Los astrocitomas son más frecuentes en el género masculino con una relación 1.2:1. La edad promedio de presentación varía entre 2 y 5 años. La mayoría de los pacientes presentan como cuadro clínico síndrome de hipertensión intracraneana o síndrome cerebeloso dependiendo de la localización y del tamaño del tumor. El diagnóstico se realiza en base a la sospecha clínica que se puede fundamentar en cualquier déficit o síntoma neurológico. La ruta diagnóstica inicia con la realización de un estudio de imagen, idealmente una tomografía axial computada o una resonancia magnética en la cual se pueden observar desde lesiones bien circunscritas hasta patrones difusos difíciles de interpretar. El diagnóstico diferencial se basa principalmente en la localización anatómica, la homogeneidad de la lesión, la presencia de calcificaciones o quistes, la presencia de hidrocefalia. En el caso del grupo de astrocitomas es muy importante conocer exactamente el grado de anaplasia de la lesión por lo que es indispensable la realización de una biopsia ya sea abierta o por esterotaxia. Teniendo el diagnóstico histológico será muy importante la realización de estudios de extensión en lesiones grado III y IV con el fin de medir adecuadamente la extensión de la enfermedad. Como en cualquier lesión ocupativa en el SNC es básico realizar un estudio multidisciplinario de los pacientes ya que al tratarse de lesiones en general en hemisferios y en línea media es muy posible la presencia de deficiencias endocrinológicas (10,11).

Es importante mencionar que en los pacientes que se estudiarán en este caso menores de tres años, el diagnóstico puede ser un poco tardío debido a que en el caso de pacientes lactantes el hecho de que las fontanelas estén todavía abiertas provocan una expansión del cráneo con un retraso en el inicio de síntomas. En este grupo de pacientes el síntoma pivote puede ser la hidrocefalia (4).

IV. FACTORES PRONOSTICOS

- a) Etapificación clínica, porcentaje de resección tumoral y estirpe histológica
La etapificación clínica y el tipo de cirugía inicial (porcentaje de resección)

han mostrado buena correlación con la evolución de los pacientes. El tipo histológico ha sido de gran valor para predecir el comportamiento junto con la edad mayor de 5 años y la localización fuera de la línea media. En este grupo de tumores existen los grado III y IV en los cuales el pronóstico al diagnóstico es malo sin embargo en el grupo de tumores grado I y II existen algunas controversias debido al pronóstico en base al grado de anaplasia. Actualmente gracias a la aparición de técnicas de biología molecular, inmunohistoquímica así como al mejor conocimiento de la biología celular particularmente de los tumores cerebrales sabemos que existen algunos indicadores de proliferación como es el anticuerpo monoclonal Ki-67, el p53, las ciclinas, el índice de DNA, las telomerasas, la presencia o no de receptores de tirosin cinasas (4, 10,11, 12, 13).

Sin embargo, con frecuencia no es posible predecir la agresividad de los astrocitomas atendiendo exclusivamente al patrón morfológico de la neoplasia.

b) Edad menor de tres años

Otro factor que es reconocido como de mal pronóstico es la edad. Debido a la biología de este tipo de tumores, sobre todo a los de bajo grado se ha utilizado la radioterapia que actúa como un alquilante en cualquier fase del ciclo celular. Esta modalidad terapéutica ha sido de gran utilidad y de hecho ha marcado una diferencia sustancial en cuanto a supervivencia así como a calidad de vida en pacientes pediátricos (14, 15, 16). Sin embargo debido a su toxicidad sobre la mielina que a largo plazo produce alteraciones motoras, cognoscitivas, de comportamiento se ha restringido su uso en pacientes menores de tres años en los cuales el proceso de mielinización se está completando (17, 18, 19) .

JUSTIFICACION

La información acerca de los astrocitomas en pacientes de alto riesgo no es completa y no se conocen los resultados terapéuticos en este grupo de alto riesgo.

El perfeccionamiento de los métodos diagnósticos como la resonancia magnética, la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas como es la esterotaxia, el

desarrollo de nuevas técnicas de radioterapia como el acelerador lineal y el progreso en cuanto a conocimiento de biología celular nos marca el final de una era del tratamiento de tumores cerebrales y nos dá esperanza de iniciar con nuevas perspectivas respecto al tratamiento de este tipo de tumores. De forma particular los tumores de SNC en pacientes menores de tres años se consideró durante mucho tiempo como un grupo aparte debido al alto riesgo de complicaciones quirúrgicas así como el alto riesgo de complicaciones y secuelas irreversibles secundarias a la radioterapia. Los astrocitomas por su lado también se consideran un tipo histológico controvertido ya que su tratamiento ha sido muy variable debido al abanico de anaplasia de estos tumores y a la falta de conocimiento de su biología celular y molecular.

Es necesario conocer los resultados terapéuticos de este grupo de pacientes menores de tres años con diagnóstico de astrocitoma con el fin de conocer los resultados de las conductas terapéuticas llevadas hasta la fecha, evaluar la supervivencia, las complicaciones quirúrgicas, las secuelas y de esta forma entender lo realizado en nuestra institución en la cual tenemos una gran casuística en cuanto a tumores de SNC. De esta manera podremos realizar una síntesis en cuanto a los aciertos y los errores realizados. Así mismo, con bases históricas se podrá analizar la manera en que con las técnicas actuales de neurocirugía, la radioterapia con acelerador lineal y las nuevas técnicas histológicas para una mejor definición de los grados de anaplasia podamos definir nuevas conductas terapéuticas y mejorar la calidad de vida para este grupo de pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados terapéuticos de los pacientes con astrocitoma menores de tres años en tres instituciones de tercer nivel de la ciudad de México entre 1970 y 2002.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de astrocitoma menores de tres años.
2. Describir el tipo de resección y las complicaciones quirúrgicas en este grupo de pacientes en subgrupos de edad y a la localización de la lesión.
3. Comparar la supervivencia global y libre de evento de acuerdo a los diferentes esquemas de quimioterapia con o sin radioterapia.
4. Enumerar las secuelas motoras y cognitivas de este grupo de pacientes de acuerdo al uso o no de radioterapia.
5. Analizar de forma separada a los pacientes menores de un año

HIPOTESIS

1. Los pacientes menores de tres años tienen alta incidencia de complicaciones post quirúrgicas.
2. Los pacientes con esquemas agresivos de quimioterapia y con radioterapia tienen una supervivencia libre de enfermedad mayor.
3. Los pacientes con uso de radioterapia tienen mas secuelas motoras y cognitivas que los que no la recibieron.
4. La supervivencia de los pacientes con diagnóstico de astrocitoma es muy baja.
5. Los pacientes menores de un año tienen un peor pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Tipo de estudio: estudio observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo. Informe de casos.
- Población objetivo: pacientes menores de tres años con diagnósticos histopatológico de astrocitoma independientemente del grado de anaplasia.
- Población elegible: pacientes menores de tres años diagnosticados en el

Instituto Nacional de Pediatría, el Hospital Infantil de México y el Centro Médico Siglo XXI entre 1970 y 2002.

- Criterios de inclusión : se incluirán a todos los pacientes menores de tres años con diagnóstico histopatológico de astrocitoma que tengan el expediente completo.
- Criterios de exclusión: pacientes cuyos estudios anatomopatológicos no estén disponibles o cuyos expedientes no se encuentren contenidas las variables de interés para el estudio.

- No existen criterios de eliminación

- Descripción del método

Se captarán todos los pacientes que reúnan los criterios previamente definidos. Se documentarán las siguientes variables: registro de patología, registro clínico, iniciales, género, edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución, fecha del diagnóstico, sitio de la lesión, esquema de tratamiento empleado (quimioterapia, radioterapia, resección quirúrgica), características de cada tratamiento, respuesta al tratamiento (vigilancia, no respuesta, etc..), complicaciones (toxicidad, esquema de rescate), estado actual, causa de muerte y secuelas en los pacientes vivos. La totalidad de variables se capturarán en la hoja de recolección de datos diseñada para los fines del estudio. Ver Anexo 1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se captó la información mediante el programa SPSS para Windows en una base de datos estructurada para los fines del estudio. La información se analizó desde el punto de vista estadístico a través de una computadora Pentium II con disco duro de 4 Gigabytes, con el paquete estadístico SPSS ver. 10.0 para

Windows. Se efectuó descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedios y desviación estándar para variables con distribución Gaussiana y mediante Medianas (valores mínimo-máximos) para variables con distribución sesgada o categóricas. Se efectuó comparación de ambos grupos tomando en cuenta las variables de interés para este estudio. Al tratarse de dos muestras independientes menores de 20 se realizará la prueba t de Student y la de Probabilidad exacta de Fisher y Yates. Se consideraron diferencias significativas a las menores a 0.05.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo al tratarse de un estudio retrospectivo no requiere de consideraciones éticas. Se guardó el anonimato de los pacientes estudiados.

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de una carta de consentimiento.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

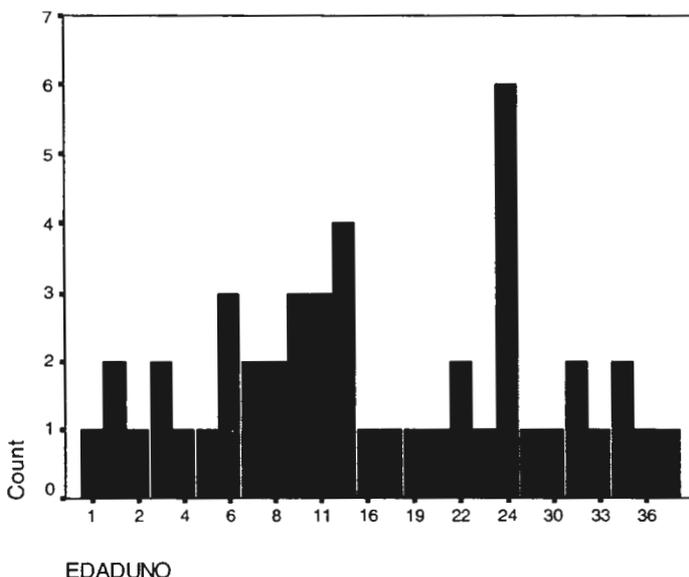
Ver anexo 1

RESULTADOS

RESULTADOS GENERALES

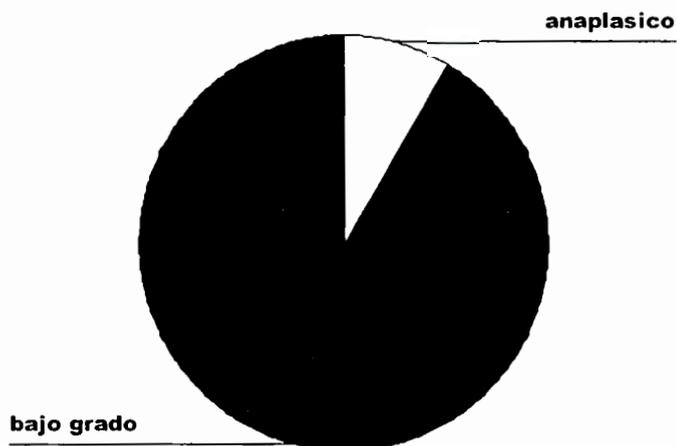
Se encontraron 47 casos entre las tres instituciones. 16 (34%) casos pertenecen al Servicio de Oncología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", 21 (45%) al Instituto Nacional de Pediatría y 10 (21%) al Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La relación masculino:femenino fue 1: 1.13 (masculino, femenino). La frecuencia por grupo de edad fue la siguiente (en meses):

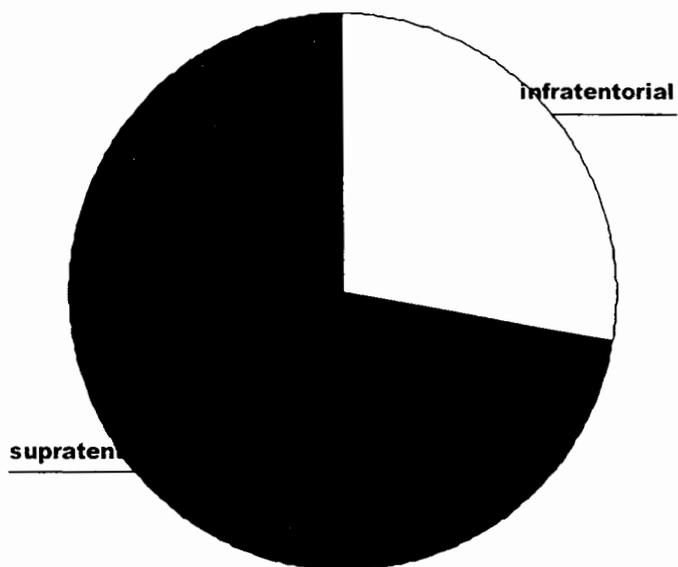


Los diagnósticos fueron los siguientes: 23 pacientes con astrictoma pilocítico (49%), 1 paciente con atrocitoma protoplasmático (2.1%), 4 pacientes con astrocitoma gemistocítico (8.5%), 9 pacientes con astrocitoma fibrilar (19.1%), 2 pacientes con astrocitomas con oligodendroglioma (4.3%), 1 paciente con astrocitoma desmoplásico (2.1%), 4 pacientes con astrocitoma anaplásico (8.5%) y 3 pacientes con astrocitoma microquístico (6.4%). Considerando que los astrocitomas se pueden dividir en bajo y alto grado, podemos considerar de manera general que existen 43 (91.48%) pacientes con astrocitoma de bajo grado

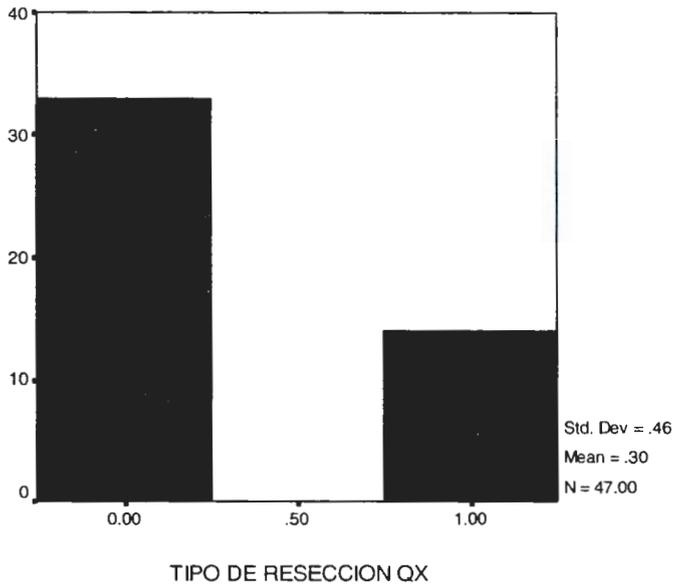
y 4 (8.52%) con astrocitoma de alto grado.



La distribución por localización anatómica es la siguiente: 13 pacientes (27.65%) tenían tumoraciones de localización infratentorial, 28 (59.57%) supratentorial, 1(2.1%) supraselar y 5 (10.63%) en la vía óptica.



En cuanto al porcentaje de resección, en 14 casos (30%) hubo resección completa, en 31 casos (66%) resección incompleta y en 2 casos (4%) no se realizó intervención quirúrgica.



34 pacientes (72%) no recibieron radioterapia y 13 pacientes (28%) si recibieron.

De los 47 pacientes 28 no recibieron quimioterapia y los 19 restantes si. Los esquemas de quimioterapia fueron muy variados:

En 5 pacientes se documentó recaída, en 4 abandono.

El estado actual de los pacientes:

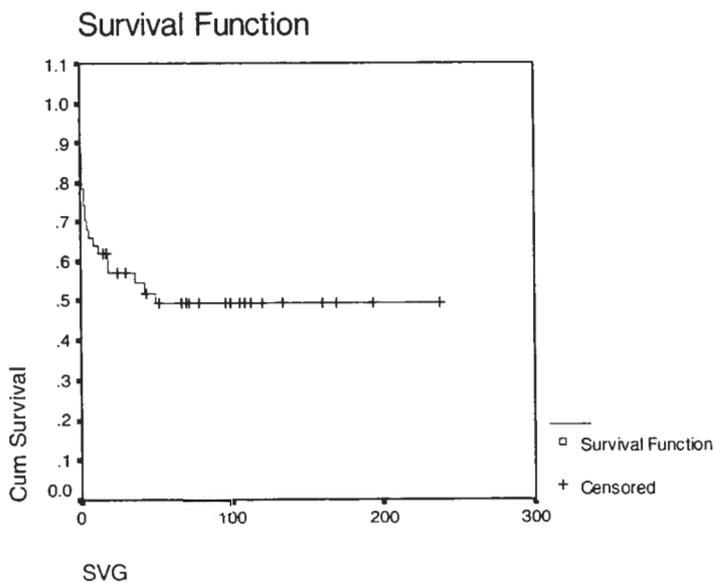
Estado actual	No pacientes	%
Vivo sin enfermedad	23	48.93%
Vivo con enfermedad	1	2.12%
Muerto sin enfermedad	1	2.12%
Muerto con enfermedad	18	38.29%
Abandono sin enfermedad	2	4.25%
Abandono con enfermedad	2	4.25%

Considerando a los pacientes con abandono como muertos se puede decir que 23 pacientes (51.06%) están muertos y 24 (48.93%) vivos.

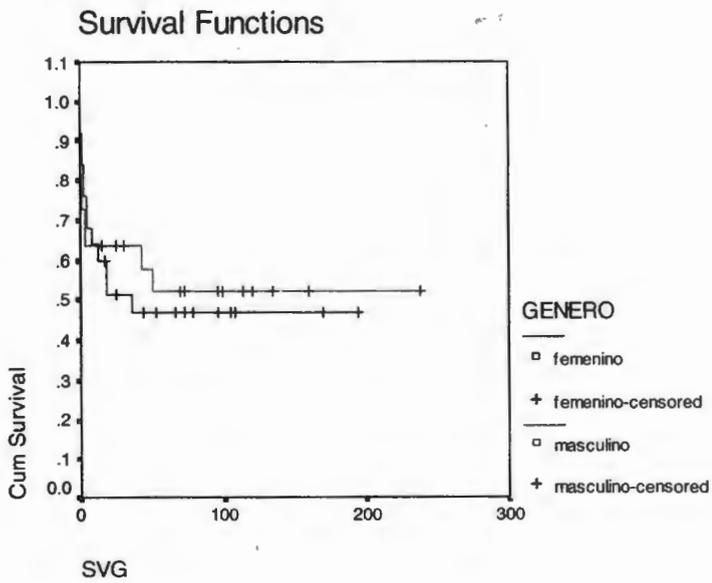
De los pacientes en los cuales se pudo documentar la causa de defunción estas fueron: hemorragia en la cirugía en dos casos, hipertensión intracraneana en 6 casos, sepsis en 4 casos, insuficiencia renal en un caso.

El perímetro cefálico al diagnóstico fue en promedio de 47.75cm con una desviación estándar de 4.15 y un mínimo-máximo 34.5 a 58cm.

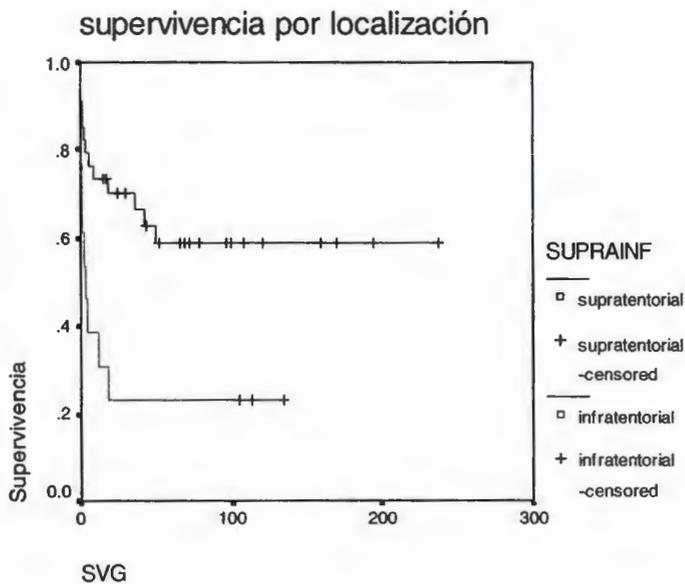
• **Supervivencia global**



• Supervivencia por género (p=0.79)

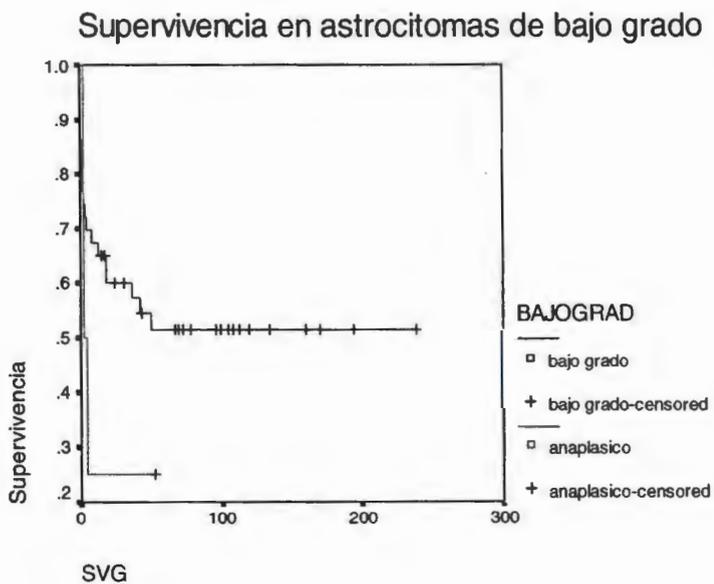


• Supervivencia por localización (p=0.006)



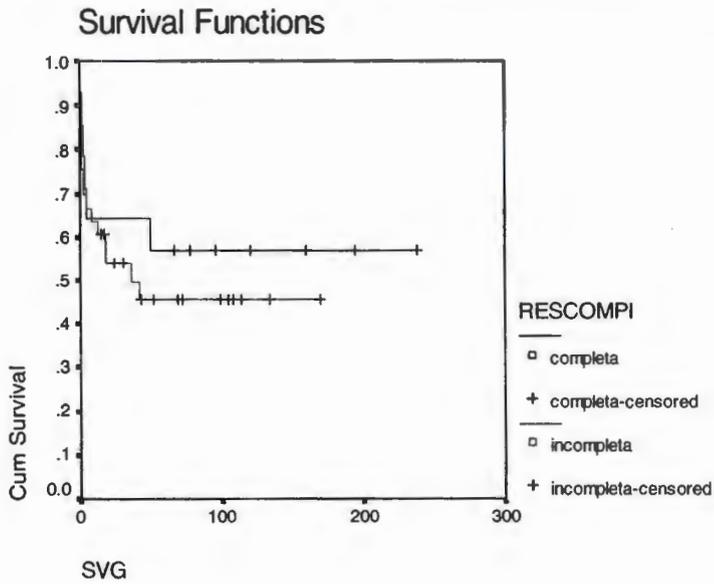
		SUPRAIN F		Total
		infratentorial	supratentorial	
RESC	incompleta	10	23	33
OMPI	completa	3	11	14
Total		13	34	47

• Supervivencia por tipo histológico (bajo grado versus alto grado) $p > 0.05$

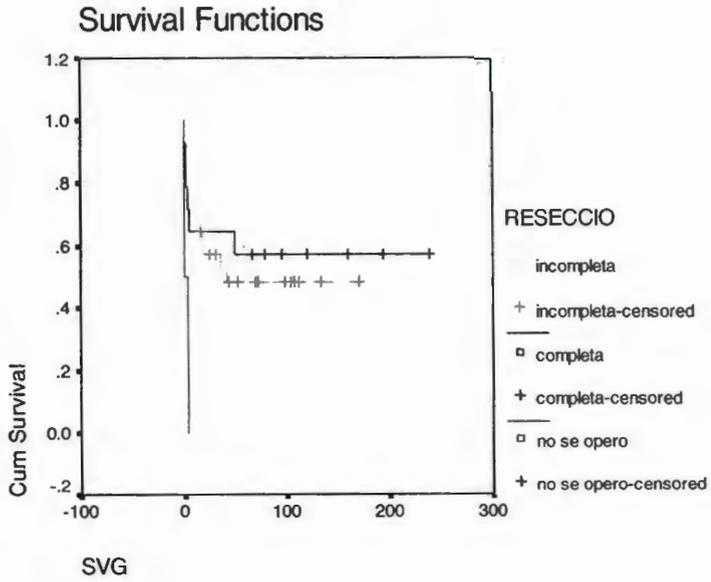


TIPOS DE RESECCION Y COMPLICACIONES QUIRURGICAS

- Supervivencia de acuerdo al tipo de resección quirúrgica ($p > 0.05$)

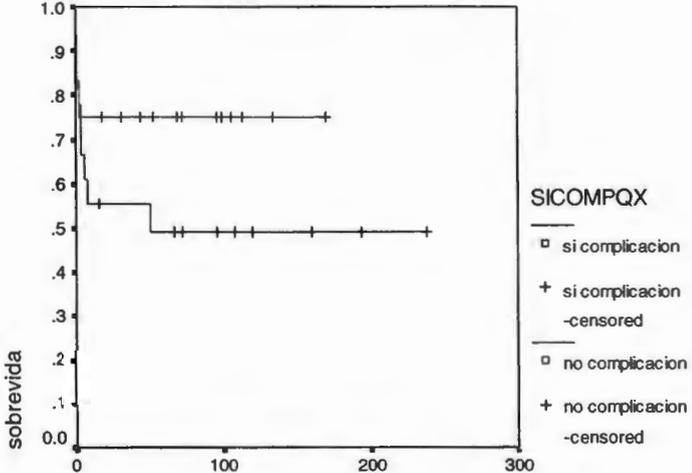


- Supervivencia por tipo de resección quirúrgica (completa, incompleta o no se operó)



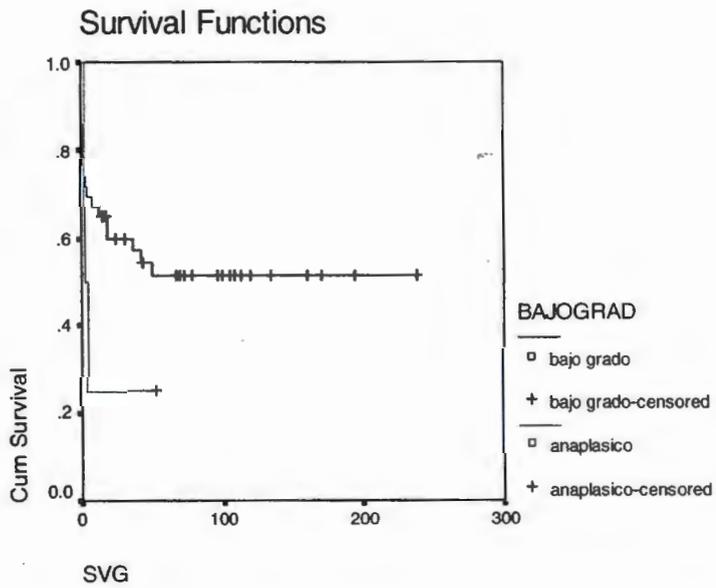
• Supervivencia en relación a las complicaciones quirúrgicas ($p>0.05$)

sobrevida en relacion a compl qx

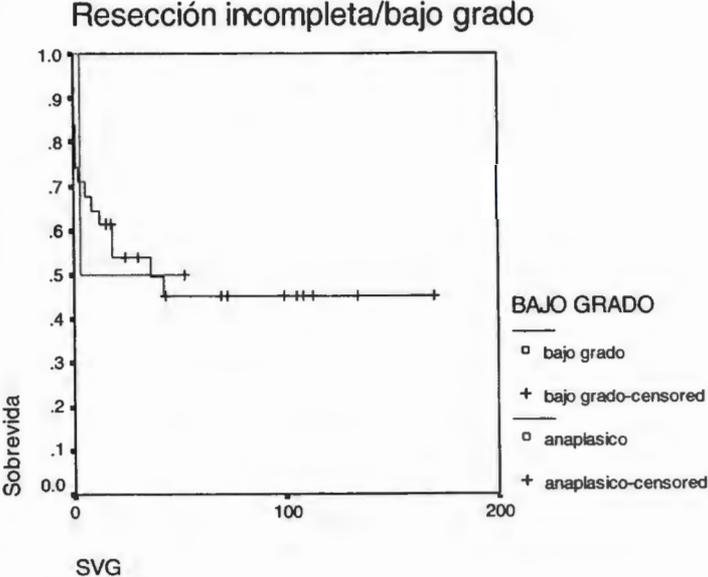


SVG

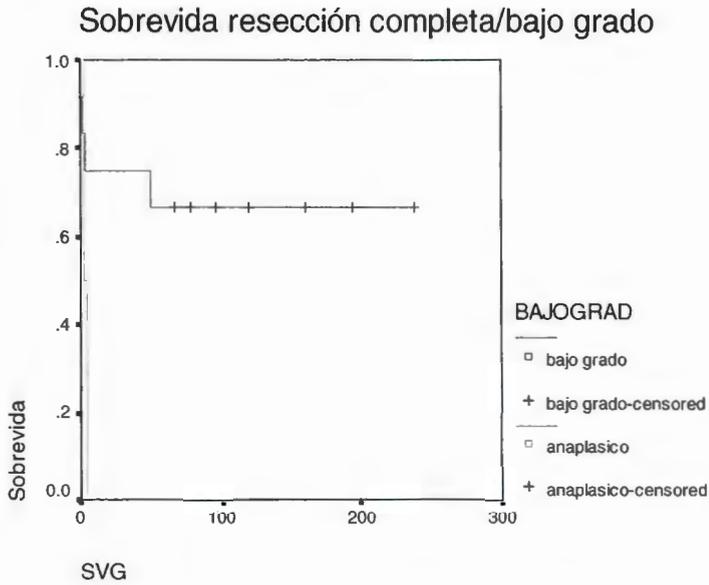
• Pacientes con astrocitomas de bajo grado



• Pacientes con astrocitomas de bajo grado y resección incompleta



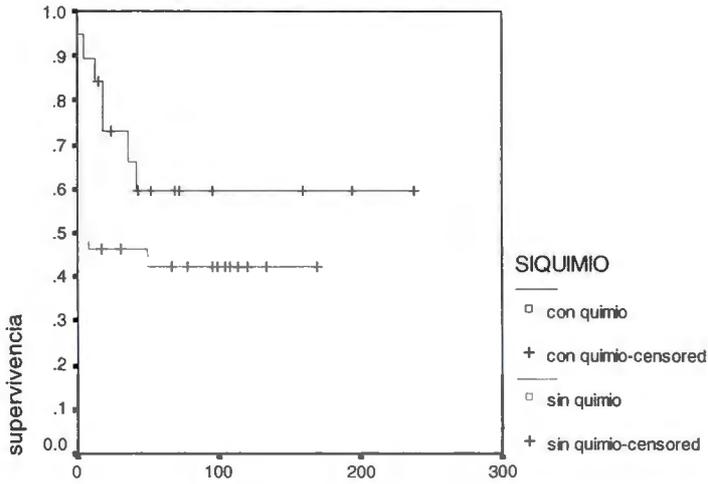
• **Pacientes con astrocitomas de bajo grado y resección completa**



SUPERVIVENCIA DE ACUERDO AL TIPO DE TRATAMIENTO (quimioterapia o radioterapia)

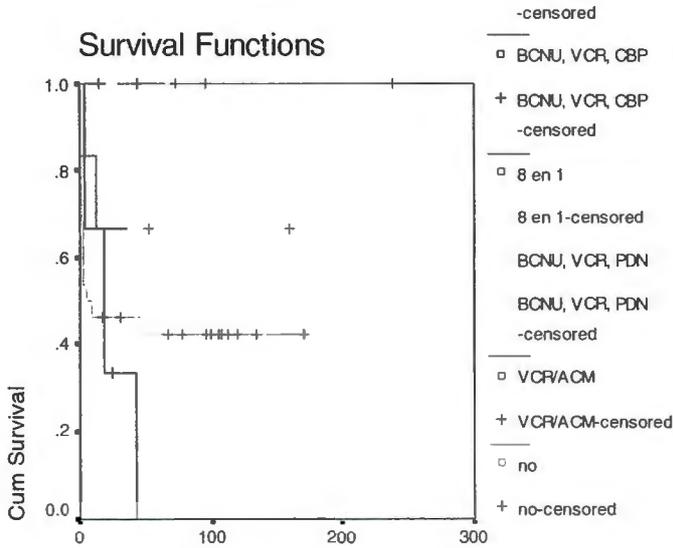
- **Supervivencia con quimioterapia (p=0.091)**

supervivencia con y sin quimiotx



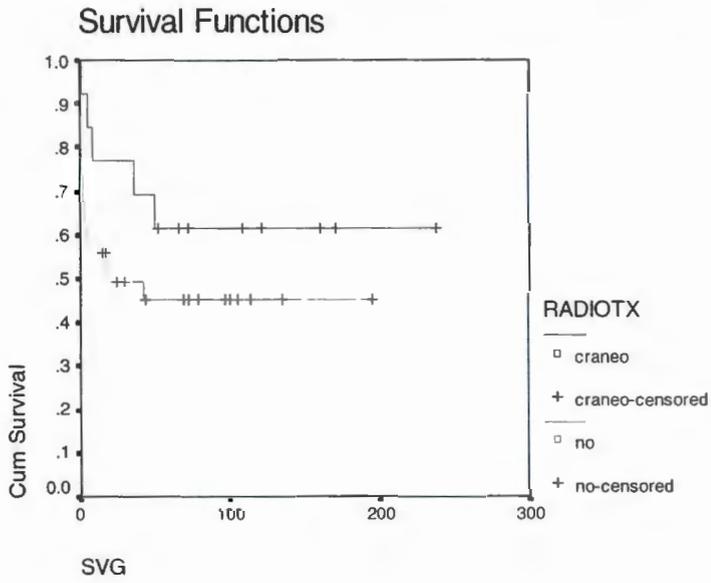
SVG

• Supervivencia por esquema de quimioterapia ($p > 0.05$)

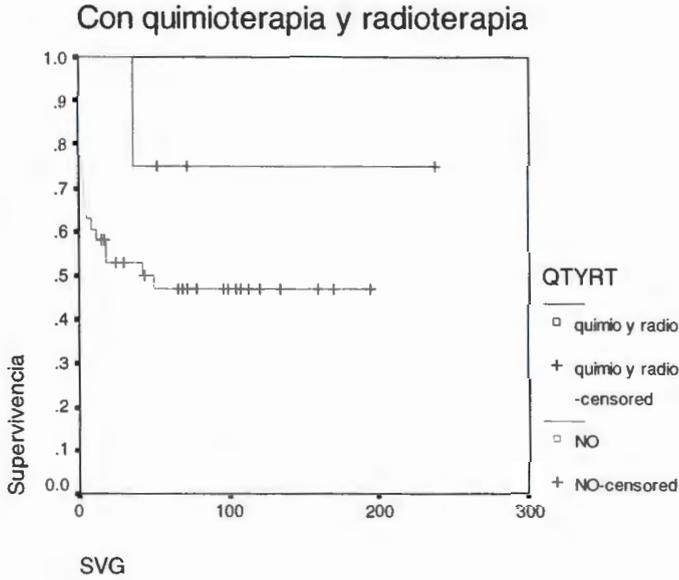


SVG

• Supervivencia global de acuerdo al tratamiento con radioterapia



• Con quimioterapia y radioterapia



ENUMERACION DE LAS SECUELAS EN GRUPO DE PACIENTES TRATADOS CON Y SIN RADIOTERAPIA

Del grupo total de pacientes, 13 (27.7%) se recibieron radioterapia. Las secuelas fueron visión disminuida (2 casos, retraso psicomotor y crisis convulsivas (6 casos-12.8%), crisis convulsivas (4 casos-8.5%), talla baja y visión disminuida (1 caso-2.1%), visión disminuida, crisis convulsivas, diabetes insípida, hipotiroidismo (1 caso-2.1%), estrabismo (2 casos-4.3%), detención de crecimiento, déficit de atención (1 caso-2.1%).

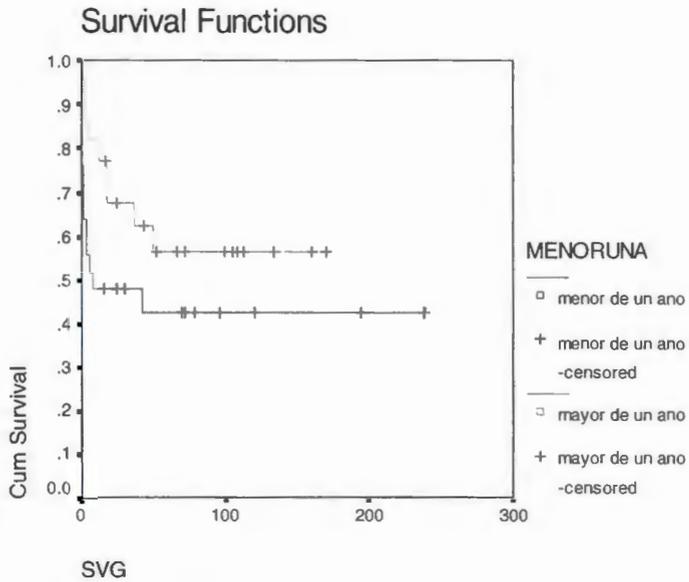
		no secuelas	si secuelas	
RADIOTX	no	9	9	18
	craneo	2	9	11
Total		11	18	29

Llama la atención que existan más pacientes con secuelas que pacientes que recibieron radioterapia por lo que se analizó la relación entre cirugía, radioterapia y las secuelas. De los pacientes que habían tenido resección incompleta, 16 presentaron radioterapia de los cuales 5 habían recibido radioterapia y 11 no. Tres de este grupo de pacientes no tenían secuelas y si habían recibido radioterapia. Del grupo de pacientes que habían tenido resección completa 12 presentaron secuelas de los cuales 5 si habían recibido radioterapia y 7 no.

PACIENTES MENORES DE UN AÑO

Hubo 25 pacientes menores de un año con astrocitomas. 24 fueron astrocitomas de bajo grado y uno anaplásico (15 astrocitomas pilocíticos; 1 astrocitoma protoplasmático; 1 astrocitoma gemistocítico; 1 astrocitoma fibrilar; 1 astrocitoma desmoplásico y un astrocitoma anaplásico). En cuanto a la localización, 5 fueron infratentoriales y 20 supratentoriales. En el grupo de mayores de un año 8 fueron infratentoriales y 14 supratentoriales. En cuanto al tratamiento quirúrgico, 8 tumoraciones fueron reseçadas completamente y 15 se refirieron como incompletas y los únicos casos en los que no se operó fueron menores de un año. De los 24 pacientes que están vivos de la serie 11 (45%) eran menores de un año al momento del diagnóstico. De los 23 pacientes muertos 14 (60%) eran menores de un año. La supervivencia entre menores de un año y mayores de un año tiene una diferencia de 15% no estadísticamente significativa.

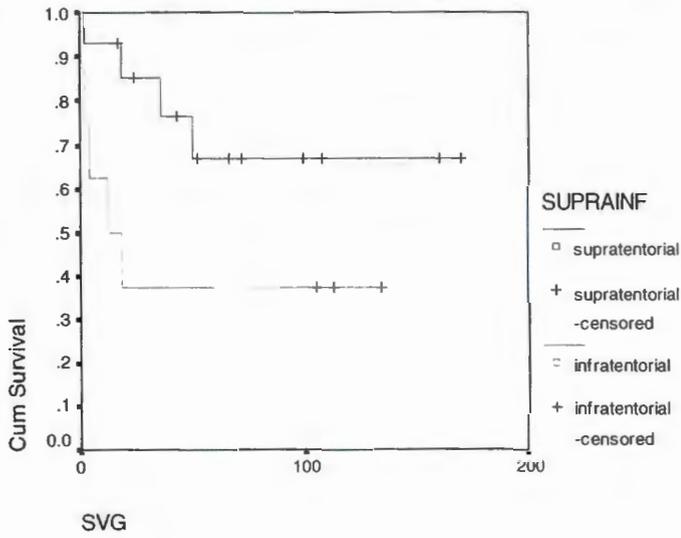
• Supervivencia por edad



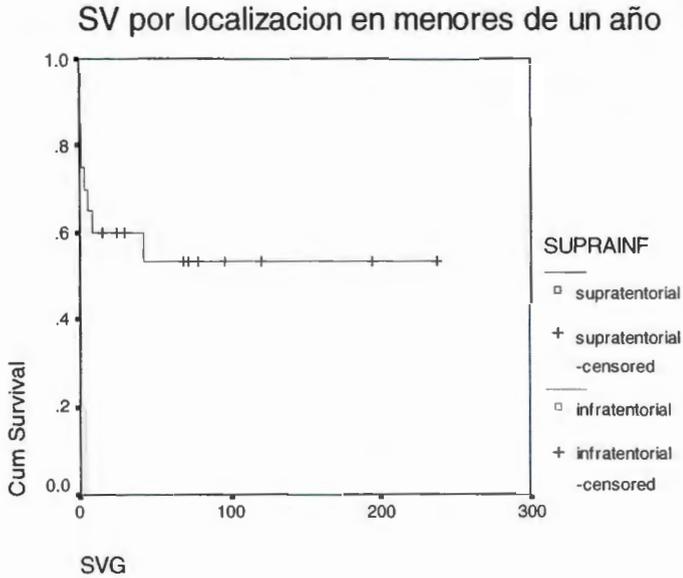
De los 18 pacientes que presentaban secuelas 10 eran menores de un año; en el grupo de 11 pacientes que no presentaban secuelas 3 eran mayores de un año y 8 menores de un año.

•Supervivencia en mayores de un año por localización

SV por localizacion en mayores de un año



•Supervivencia en menores de un año por localización



En relación al uso de radioterapia en este grupo de edad observamos que 5 (20%) menores de un año recibieron radioterapia y 20 (80%) no recibieron. En cuanto al tratamiento con quimioterapia 16 (64%) recibieron tratamiento y 9 (36%) no recibieron. Comparando con los pacientes mayores de un año en los que 12 no recibieron (54%) y 10 si recibieron (45%). Solamente uno de los cuatro pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia tenía menos de un año. En relación a las secuelas existen diferencias en cuanto a su frecuencia en mayores o menores de un año: de los 11 pacientes vivos menores de un año, 9 (81.8%) tienen secuelas a diferencia de los 13 pacientes vivos mayores de un año en los que 7 (53%) tienen secuelas.

Frecuencia por localización y edad

Localización	Menor de un año	Mayor de un año
Supratentorial	20 (42.55%)	14 (30.69%)
Infratentorial	5 (10.63%)	8 (17.02%)

DISCUSION

Los tumores de SNC representan el tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica (4). Está referido que los tumores supratentoriales son más frecuentes que los infratentoriales con un porcentaje del 55% versus 45% (4, 10). Dentro de los supratentoriales, los astrocitomas son los más frecuentes y en el grupo de los infratentoriales ocupan el segundo lugar (4, 20). En nuestra serie observamos que el 72.34% son supratentoriales lo que contrasta con lo que sucede con lo referido en relación a toda la población pediátrica, tomando en cuenta que en esta serie solo se evaluaron astrocitomas. En relación a las variedades histológicas no podemos analizarlas respecto al total de todas las neoplasias debido a que los casos provienen de diferentes hospitales. Sin embargo en lo que se refiere al Instituto Nacional de Pediatría podemos considerar la serie publicada por Rueda y colaboradores en la que se describen 1000 pacientes pediátricos con tumores cerebrales en un periodo de 1971 a 1996 (21). Considerando esa base los pacientes menores de tres años con diagnóstico de astrocitoma representarían el 2.1%.

Existen algunos estudios en la literatura en los que se analiza la casuística de los pacientes pediátricos menores de tres años. En estas series el grupo histológico más frecuente es el meduloblastoma seguido de los astrocitomas de bajo grado y el papiloma de plexos coroides.

Este es el primer trabajo en México en el cual se analiza este grupo de edad y de forma particular los astrocitomas. En la revisión hecha por Sala en 1999 describe 39 pacientes menores de tres años en los cuales la incidencia de tumores supratentoriales era significativamente superior en los menores de un año

(22). En nuestra serie esta diferencia también se observa. Existen 20 pacientes menores de un año con localización supratentorial y solamente 5 infratentorial. En relación a los pacientes mayores de un año la diferencia tiende a la significancia. En la serie referida, la supervivencia en los pacientes con astrocitomas de bajo grado fue de 75%. Contrastando estos resultados contra los nuestros la supervivencia en los pacientes con astrocitoma de bajo grado es menor, 55% a 10 años.

Tomita revisa a los pacientes menores de 24 meses concluyendo que los astrocitomas de bajo grado son los más frecuentes seguido del meduloblastoma y del papiloma de plexos coroides (14). Aunque no se trata de un trabajo que analice de forma particular los astrocitomas podemos ver que de manera general el resultado concuerda con los nuestros.

Chung en su análisis sobre tumores cerebrales en pacientes menores de un año concluye que debido a la limitación en cuanto al tratamiento con quimioterapia adyuvante y radioterapia, la cirugía juega el papel más importante (15). En este artículo se mencionan los factores de riesgo para este grupo particular de pacientes en los que la inmadurez cerebral, los riesgos peri-operatorios, las limitaciones en cuanto a quimioterapia adyuvante y la actitud pesimista de los padres. En los casos de resecciones incompletas el pronóstico dependía de la variedad histológica. En nuestra serie esto es similar, con la limitante de que solamente se analizan astrocitomas de bajo y alto grado.

Reed en Brasil revisó 40 casos de pacientes con tumores cerebrales menores de 2 años en el cual el tumor más frecuente era el meduloblastoma, seguido del ependimoma, del tumor de plexos coroides y en el 9% astrocitomas (16). En esta serie los tumores infratentoriales eran más frecuentes que los supratentoriales. Existía un caso con una tumoración diseminada. En nuestra serie los tumores supratentoriales (72.34%) predominan en relación a los infratentoriales (27.66%). Esta diferencia además de representar una diferencia en cuanto a frecuencia marcó una diferencia en cuanto a la supervivencia. De hecho existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes con tumoraciones supratentoriales en comparación con los

infratentoriales.

Llama la atención que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes tratados con quimioterapia versus los que no recibieron quimioterapia. Así mismo es el caso de los pacientes que recibieron radioterapia versus los que no. Solamente en el caso de los pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia sí existió una diferencia estadísticamente significativa versus los que no.

En el caso de este grupo etario, está referido que el grado de resección quirúrgica representa el factor pronóstico más importante dado que son pocos los pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia. En nuestra serie este precepto se confirma. De hecho en lo que se refiere a los pacientes con astrocitomas de bajo grado existe una diferencia entre la supervivencia en los pacientes que tuvieron resección completa (65% a 20 años) en comparación con los que tuvieron resección incompleta (42% a 20 años). Por lo tanto se corrobora lo escrito por Kayama entre otros que los pacientes con astrocitomas de bajo grado con tumor residual tienen un pronóstico desfavorable. En el artículo de Kayama se refiere específicamente a los astrocitomas pilocíticos (23).

En lo que se refiere a las variedades histológicas, los astrocitomas de bajo grado predominan fuertemente en relación a los de alto grado. La supervivencia global de los pacientes con astrocitomas de bajo grado es del 50% a 20 años en comparación de 22% a 3 años de los pacientes con astrocitomas de alto grado. Las diferencias no son estadísticamente significativas probablemente debido al escaso número de pacientes con astrocitomas de alto grado.

En cuanto a las secuelas no existe literatura específica para astrocitomas en pacientes lactantes sin embargo consideramos interesante el resultado de nuestro trabajo en donde se observa que de los 24 pacientes vivos el 66% presentan secuelas en mayor o menor grado. Es difícil contrastar estos resultados con otras series ya que estamos analizando un grupo de edad específico y con un diagnóstico histopatológico específico, sin embargo la incidencia de secuelas es elevada.

Tratando de determinar la causa o factor predisponente para presentar

secuelas observamos que no existe algún factor determinante analizando la edad, el tipo de cirugía y el uso de radioterapia. La única asociación que muestra tendencia a la significancia fue la combinación de radioterapia en tumores con resección incompleta.

Finalmente la supervivencia global en este grupo es menor a la referida en la literatura específicamente en astrocitomas de bajo grado.

CONCLUSIONES

Este es un trabajo que reúne la experiencia de tres instituciones de tercer nivel en la República Mexicana lo que nos da un panorama acerca de las características en cuanto a los resultados terapéuticos. Encontramos que esta variedad histológica en este grupo de edad tiene una incidencia discretamente más elevada que en otras series aunque los resultados no tienen mucho poder estadístico ya que no está publicado. Corroboramos que la cirugía juega un papel fundamental en este grupo de pacientes y que la radioterapia no tiene ese papel tan “malo” como está descrito. De hecho la frecuencia de secuelas en pacientes con radioterapia y sin radioterapia no tiene muchas diferencias excepto en los pacientes con resecciones incompletas y radioterapia simultánea. Encontramos que la edad menor de un año no marca tantas diferencias como las pensadas debido a la morbilidad quirúrgica, incidencia de secuelas, etc...La supervivencia de los pacientes con astrocitomas de bajo grado es 25% menor que la referida en la literatura.

Las nuevas técnicas de neuro-imágen, de diagnóstico histopatológico-molecular, las nuevas técnicas quirúrgicas así como estrategias de radioterapia ofrecen una oportunidad para este grupo de pacientes en los cuales los lineamientos de tratamientos no están aún establecidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abdullaev FI, Rivera-Luna R, Roitenburd V, Espinosa J. Pattern of Childhood Cancer Mortality in Mexico. *Arch Med Res.* 2000 31:526-531.
2. Rivera R, Leal C, Cárdenas R, Martínez A, Meza C, Navarro I, Ruano J. Survey of 4076 children with cancer. Certain epidemiological aspects of a single institution. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1996 53(12): 598-605.
3. Fajardo A, Mendoza H, Valdez E, Mejía M, Yamamoto L, Mejía A, Ayón A, Bolea V, Frías G, Rivera R, Aguilar M, Farfán J, Gonzalez P. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Hosp Infant Mex* 1996 53(2): 57-66.
4. Heideman R, Packer R, Albright L, Freeman C, Rorke L. Tumors of the central nervous system. Principles and practice of oncology, fifth edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997:2705-2806.
5. Packer RJ. Primary Central Nervous System Tumors in children. *Curr Traet Options Neurol* 1999, 1(5): 395-408.
6. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW et al. The New WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol* 3(3): 255-68, 1993.
7. Lopes M, Vandenberg S. Tumors of the central nervous system. Diagnostic histopathology of tumors, second edition, Churchill Livingstone : 1607-1677.
8. Kleihues P, Cavenee W. Tumors of the central nervous system, pathology and genetics, International Agency for research on cancer, 1997: 1-33.
9. Brown K, Mapstone TB, Oakes WJ. A modern analysis of intracranial tumors of infancia. *Pediatr Neurosurg* 1997 26(1):25-32.
10. Lopez-Aguilar E, Cerecero F, Sepúlveda A, Rivera H, Castellanos A, Arias J, Quintana G, Rodriguez H. Astrocitomas en pediatría: factores pronósticos y sobrevida. *Gac Med Mex* 1995 ;133(3): 231-235.
11. Gajjar A, Sanford R, Heideman R, Jenkins J, Walter A, Li Y, Langston J, Muhlbauer M, Bayett J, Kun L. Low grade astrocytomas: a decade of experience at St. Jude Children s Research Hospital. *J Clin Oncol* 1997 15(8): 2792-2799.
12. Pollack I, Claassen D, Al-Shboul Q, Janosky J, Deutsch M. Low-grade gliomas

- of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 1995 82: 536-547.
13. Mapstone TB, Warf BC. Intracranial tumor IN infants: characteristics, management and outcome of a contemporary series. *Neurosurgery* 1991 28(3): 343-8.
 14. Tomita T, McLone DG. Brain tumors during the first twenty four months of life. *Neurosurgery* 1985 17(6):913-9.
 15. Chung SK, Wang KC, Nam DH, Cho BK. Brain tumors in the first year of life: a single study. *J Korean Med Sci* 1998 13(1):65-70.
 16. Reed UC, Rosemberg S, Gherpelli JL, Matushita H, Almeida GG, Diamant AJ. Brain tumors IN the first two years of life: a rebien of fortin cases. *Pediatr Neurosurg* 1993 19(4): 180-5.
 17. Cohen BH, Packer RJ, Siegel KR, Rorke LB, D'Angio G, Sutton LN, Bruce DA, Schut L. Brain tumors in children under 2 years: treatment, survival and long term prognosis. *Pediatr Neurosurg* 1993 19(4): 171-9.
 18. Jovani Casano C, Canete Nieto A, Bermudez Cortes M, Verdaguer Mialles A, Fernandez Navarro JM et al. Central Nervous sistema tumors IN children less than three years of age. *An Esp Pediatr* 1998 49(2): 151-6.
 19. Skowronska-Gardas A. Radiotherapy of central nervous sistema tumors IN young children: benefits and pitfalls. *Med Ped Oncolo* 1999 33(6): 572-6.
 20. Mandigers CM, Lippens RJ, Hoogenhout J, Meijer E, Von Wieringen PM, Theeuwes AG. Astrocytoma IN childhood: survival and performance. *Pediatr Hematol Oncol* 1990 7(2):121-8.
 21. Rueda F. Tumores intracraneanos. *Oncología médicoquirúrgica pediátrica* 1ª edición, McGrawHill, 2001:89-113.
 22. Sala F, Colarusso E, Mazza C, Talacchi A, Bricolo A. Brain tumors IN children under 3 years of age. Recent experience (1987-1997) IN 39 patients. *Pediatr Neurosurg* 1999 31(1): 16-26.
 23. Kayama T, Tominaga T, Yoshimoto T. Management of pilocytic astrocytoma. *Neurosurg rev* 1996 19(4):217-20.

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (MODIFICADA PARA PEDIATRÍA)

TUMORES GLIALES

1. Astrocitoma astrocítico
Astrocitoma anaplásico
Tumor subependimal de células gigantes
Glioma giagnatocelular
2. Tumores oligodendrogiales
Oligodendroglioma
Oligodendroglioma anaplásico
3. Tumores ependimales
Ependimoma
Ependimoma anaplásico
Ependimoma mixopapilar
4. Tumor de plexos coroides
Papiloma de plexos coroides
Tumor anaplásico de plexos coroides
5. Glioma mixto
6. Glioblastoma multiforme

TUMORES NEURONALES

1. Gangliocitoma
2. Ganglioglioma
3. Ganglioglioma anaplásico

TUMORES NEUROECTODERMICO PRIMITIVOS (TNEP)

1. TNEP
2. TNEP con diferenciación astrocítica, ependimal, neuronal
3. Meduloepitelioma

TUMORES PINEALES

1. Pineocitoma
2. TNEP