

Astrocitomas en pediatría. Factores pronósticos y sobrevida

Enrique López-Aguilar,* Fernando Cerecedo-Díaz,* Ana Carolina Sepúlveda-Vidosola,****
Hugo Rivera-Márquez,* Aracely Castellanos-Toledo,* Jesús Arias-Gómez,**
Guillermo Quintana-Roldán,*** Héctor Rodríguez***

Resumen

Los tumores cerebrales corresponden a la segunda neoplasia más frecuente en pediatría, siendo los más frecuentes los de origen glial, con ligero predominio del sexo masculino y máxima incidencia a los ocho años de la vida. El presente estudio tiene como objetivo determinar cuáles son los factores que influyen en la sobrevida de estos pacientes. Se analizaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de astrocitoma realizado y manejado en el Hospital de Pediatría del CMN, SXXI, IMSS durante el periodo comprendido entre el 1 de junio de 1989 y el 1 de junio de 1995, registrando la edad, el sexo, el sitio de la tumoración, el grado de malignidad y la fecha de recaída o defunción. Se calcularon curvas de sobrevida global y libre de enfermedad con prueba de log rank para determinar diferencias. Del total de 39 pacientes se encontraron 43% supratentoriales, 13% infratentoriales y 43% de tallo cerebral, con diferencias significativas en la sobrevida al comparar los dos primeros en conjunto contra el último. Se realizó cirugía y estudio histopatológico en 26 de ellos, encontrando 17 pacientes con alto grado de malignidad y nueve de bajo grado, con mejor sobrevida para estos últimos en forma significativa. De las 17 defunciones, ocho pacientes tuvieron tumor de alto grado y de tallo cerebral 10. El 41% de las defunciones ocurrieron en el primer año y 94% en los primeros 24 meses. Los pacientes con astrocitoma en cerebelo y aquellos con bajo grado de malignidad, tienen los mejores pronósticos, mientras que los pacientes con tumoración de tallo cerebral y/o de alto grado de malignidad tienen sobrevidas muy bajas.

Palabras clave: Astrocitomas, pronóstico, sobrevida

Summary

Tumors of the central nervous system are the second most frequent malignancy in children under the age of 15, the majority of which are astrocytomas. The purpose of this paper is to analyze the effect of some factors on the survival of patients with astrocytomas. We reviewed the clinical charts of patients with a diagnosis of astrocytoma from 1984 to 1995 and we analyzed the age, sex, location, malignant grade and survival according to the actuarial method and log rank tests. A total of 39 patients were detected, 43% were supratentorial, 13% cerebellar and 43% from the brain stem. There was a better prognosis for those located supratentorial or cerebellar with respect to those in the brain stem, with statistical significance. The treatment consisted in surgical resection in 26 patients, 17 of which were found to have a high grade of malignancy and 9 with low grade, with statistically better prognosis for low grade tumors. There were 17 deaths during the period, with 8 of these patients having a high grade tumor and 10, with brain stem tumors. Forty-one percent of the patients that died did so in the first year and 94% during the first two years after diagnosis. Patients with cerebellar astrocytoma and patients with low-grade astrocytomas had the best prognosis.

Key words: Astrocytoma, prognosis, survival

* Servicio de Oncología

* Servicio de Escolares y Adolescentes

**** Servicio de Neurocirugía

*** Residente de pediatría médica

Todos los autores están adscritos al Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia y solicitud de reprints: Dr. Enrique López-Aguilar, Servicio de Oncología Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS, Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores 06725, México, D.F.

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

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

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

El tratamiento de estos tumores en la actualidad es multidisciplinario y depende del grado de malignidad. Comprende la máxima resección quirúrgica posible, combinado con radioterapia (RT) y quimioterapia.⁸⁻¹¹ Con este enfoque se ha logrado mejoría en la sobrevida de estos pacientes durante las últimas dos décadas, sin embargo estos no han sido tan significativos como los observados para otros tipos de neoplasias como las leucemias y el tumor de Wilms, entre otros.¹²⁻¹⁴

Es de gran importancia conocer cuales son los factores que influyen en la sobrevida de estos pacientes y se ha postulado el sitio de presentación, el porcentaje de resección y el grado de malignidad de la tumoración como de gran trascendencia.

El presente trabajo representa la experiencia obtenida en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de la ciudad de México con este tipo de pacientes.

El presente es un estudio de cohorte retrospectiva en el cual se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de astrocitoma establecido y tratados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 1989 y el 1 de junio de 1995.

Se recolectaron del expediente clínico de todos los pacientes los siguientes datos: la edad al momento del diagnóstico, el sexo, el sitio de la tumoración, el porcentaje de resección quirúrgica y el grado de malignidad mediante estudio histopatológico de acuerdo a la clasificación de Kernohan,¹⁵ el esquema de quimioterapia administrado, la duración del tratamiento y las dosis de radioterapia recibidas, así como el tiempo de recaída o defunción posterior al diagnóstico inicial.

Se calcularon curvas de sobrevida global y libre de enfermedad de acuerdo al método de sobrevida actuarial, con estratificación de acuerdo al sitio de tumoración, grado de malignidad y porcentaje de resección.¹⁶

Se realizó análisis multivariado y se calcularon pruebas de logrank para determinar cuales de los factores propuestos tiene significancia estadística para la sobrevida de estos pacientes.

Resultados

Durante el período comprendido en el estudio se diagnosticaron y trataron un total de 39 pacientes, de los cuales 21 correspondieron al sexo femenino (53%) y 18 al sexo masculino (47%), con una relación de 1:0.85, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sobrevida. El margen de edad varió desde nueve meses hasta 15 años, con un promedio de 8.46 años. No se encontraron diferencias significativas al dividir al grupo en menores y mayores de cinco años de edad.

Se encontraron 17 tumores en región supratentorial (43%), cinco infratentoriales (13%) y 17 en tallo cerebral (43%). Se determinó el grado de malignidad mediante estudio histopatológico en 26 de estos pacientes y en 13 de ellos no fue posible el acceso quirúrgico. De acuerdo a la clasificación

de Kernohan, 17 de los tumores correspondieron a alto grado de malignidad (grado III o IV) (65%) y nueve a bajo grado (grado I y II) (34%).

Al estratificar de acuerdo a localización y grado de malignidad, se encontró que 11 de los 17 tumores supratentoriales fueron de alto grado de malignidad (64%) y tres de los cinco tumores infratentoriales fueron grado III o IV (60%). Sólo pudo establecerse diagnóstico histopatológico en tres de los 17 pacientes con tumor de tallo cerebral y en todos los casos correspondió a alto grado de malignidad.

El tratamiento quirúrgico fue limitado a resección subtotal en 22 pacientes (56%) y biopsia en cuatro de ellos (10%). El resto de los pacientes no fue intervenido quirúrgicamente dada la inaccesibilidad del tumor (33%).

Todos los pacientes recibieron manejo con radioterapia. A los pacientes con tumores de bajo grado de malignidad se les administró únicamente al lecho tumoral y aquellos de alto grado recibieron una dosis inicial de 40 Gy a cráneo y un incremento al sitio del tumor primario de 10 Gy, en dosis fraccionadas de 1.8 Gy cinco veces a la semana. Los pacientes con tumores de bajo grado no recibieron otro tipo de tratamiento, mientras que aquellos con tumores de alto grado recibieron quimioterapia a base de nitrosureas (BCNU) a 120 mg/m²sc DU, vincristina a 2 mg/m²sc DU y procarbazona a 100 mg/m²sc/día por 14 días cada seis semanas.

La sobrevida global a uno y cinco años para todos, los pacientes con astrocitomas fue de 80 y 52% y la sobrevida libre de enfermedad fue de 42 y 39% (Figura 1) respectivamente. Al estratificar por sitio de la tumoración, la sobrevida global a uno de cinco años para los pacientes con neoplasias de localización supratentorial, fue de 82 y 66%, para los de localización infratentorial de 100 y 80% y los del tallo cerebral de 76 y 34% (Figura 2).

De acuerdo al grado de malignidad, los pacientes con tumores de bajo grado tuvieron sobrevidas a uno y cinco años de 100%, mientras que los de alto grado tuvieron sobrevida a un año de 24% (Figura 3), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.03$).

Durante el período de estudio ocurrieron 17 defunciones, de las cuales ocho correspondieron a

tumores de alto grado de malignidad. La tumoración se encontró en tallo cerebral en 10 de ellos, mientras que cinco correspondieron a región supratentorial y dos infratentoriales.

El 41% de las defunciones ocurrieron durante los primeros 12 meses después del diagnóstico y 94% en los primeros 24 meses.

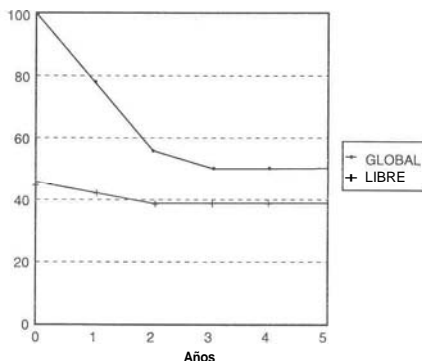


Figura 1. Sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes con astrocitomas

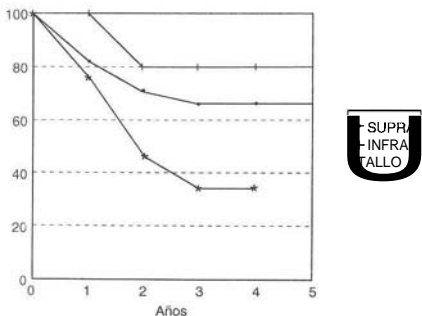


Figura 2. Sobrevida global en pacientes con astrocitomas de acuerdo a su localización

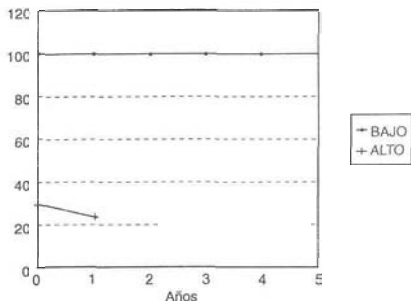


Figura 3. Sobrevivencia global en pacientes con astrocitomas de acuerdo al grado de malignidad

Discusión

A pesar de los avances que se han logrado dentro de la oncología pediátrica, el pronóstico de los pacientes con astrocitomas es malo. Esto hace necesaria la realización de estudios, a fin de determinar los factores que influyen en la sobrevivencia de estos pacientes.

En el presente estudio se analizaron algunas variables tales como la edad de los pacientes, el sexo, la localización de la tumoración y el grado de malignidad de esta.

En cuanto a la edad de presentación, encontramos cifras similares a aquellas reportadas por otros autores, en donde se refiere una media de ocho años. En cuanto al sexo, nuestros hallazgos no concuerdan con la literatura mundial, en donde se refiere cierto predominio del sexo masculino.

La localización de la tumoración se ha considerado tradicionalmente como un factor pronóstico. Aquellos pacientes con astrocitoma en cerebello, la mayoría de los cuales corresponden a bajo grado de malignidad, se reportan con un mejor pronóstico comparados con los de localización supratentorial que hasta en 60% de los casos son de alto grado de malignidad. En nuestra serie no se encontraron diferencias significativas entre ambas localizaciones ($p > 0.05$), probablemente debido a que en nuestros pacientes, dos terceras partes de los

tumores infratentoriales fueron de alto grado de malignidad, además de que el tamaño muestral de estos es pequeño. Al comparar en conjunto los tumores supra e infratentoriales contra los de tallo cerebral encontramos diferencias estadísticamente significativas para una mejor sobrevivencia en el primer grupo ($p = 0.02$), lo cual es similar a lo publicado por otros autores.

En el presente estudio encontramos que el mejor pronóstico lo tienen aquellos pacientes con astrocitoma de localización en cerebello (sobrevivencia de 100% y 80% a uno y cinco años) y aquellos de bajo grado de malignidad (sobrevivencia de 100% a cinco años).

Por el contrario, la menor sobrevivencia se encontró en aquellos pacientes con tumoración en tallo cerebral (76 y 34% a uno y cinco años), y en aquellos con alto grado de malignidad (24% a un año), lo cual concuerda con lo reportado por otras series en donde se reportan sobrevivencias de 30% a un año y 10% a cinco años.¹⁷

El presente estudio es de utilidad ya que refuerza el conocimiento de que los pacientes con alto grado de malignidad deben tratarse en formas más intensivas. Deben planificarse nuevas estrategias de tratamiento que conlleven una mayor sobrevivencia en estos pacientes.

Referencias

- Allen JC. Childhood brain tumors. Current status of clinical trials in newly diagnosed and recurrent disease. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:633-51.
- John LY, Lynn GR. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:498-502.
- Villar VH, Herman R. The National Cancer data base report on cancer in hispanic. *Cancer* 1994;74:2386-95.
- Mandigers MD, Lippens PH, Hoogenhout J. Astrocytomas in childhood: survival and performance. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:121-8.
- Velázquez PL, López AE, Fajardo GA. Epidemiología de los tumores del sistema nervioso central en el Distrito Federal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:128-34.
- González GD, Loyo BM. Tumores del Sistema Nervioso en el Niño. Cirugía y cirujanos 1972; tomo 40:55-78.
- De la Torre ML, Ridaura SC, Reyes MM, Rueda FF. Central nervous system tumors in Mexican children. *Child Nerv Syst* 1993;9:260-5.

8. **Ilgren EB, Stiller CA.** Cerebellar astrocytomas: therapeutic management. *Acta Neurochir* 1986;81:11-26.
9. **Blasberg R, Groothuis D.** Chemotherapy of brain tumors. *Semin Oncol* 1986;13:70-3.
10. **Kapp J, Vance R, Parka J.** Limitations of high grade intra-arterial BCNU chemotherapy for malignant gliomas. *Neurosurgery* 1982;10:715.
11. **Albright AL, Price RA, Guthkelch AN.** Gliomas of children: a clinico-pathologic study. *Cancer* 1985;55:2789.
12. **Farwell J, Flannery JT.** Cancer in relatives of children with central nervous neoplasms. *N Engl J Med* 198;311:749.
13. **Lukens JN.** Progress resulting from clinical trials. *Cancer* 1994;74:2710-8.
14. **Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS.** Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas. *Semin Oncol* 1994;21:198-219
15. **Bruner JM.** Neuropathology of malignant gliomas. *Semin Oncol* 1994;21:126-138.
16. **Dawson SB, Trapp RG.** Bioestadística médica. El Manual Moderno, México 1993:215-38.
17. **Mandigers CM, Lippens JJ, Hoogenhout J, Meijere E, Wienngen PM, Theeuwes AG.** Astrocytoma in Childhood: survival and performance. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:121-8.