

Tumores de sistema nervioso central en niños menores de 3 años

C. Jovaní Casano, A. Cañete Nieto, M. Bermúdez Cortés, A. Verdaguer Miralles, J.M. Fernández Navarro, J. Ferris Tortajada, V. Castel

Resumen. Introducción: Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más frecuentes en los niños. El 12-20% de ellos ocurren en menores de dos años, los cuales presentan mayor morbimortalidad secundarias a la enfermedad y a la iatrogenia del tratamiento.

Métodos: Revisión retrospectiva de todos los niños menores de tres años diagnosticados de tumor del SNC en nuestro hospital entre 1985-1995.

Resultados: Hemos tratado a 21 pacientes entre 1985-1995; 10 varones y 11 mujeres. Edad media: 20,3 meses (R: 0-32 meses). Tiempo entre los síntomas y el diagnóstico: 2,4 meses (R: 0-18 meses). Síntomas más frecuentes: ataxia, náuseas y vómitos. Localización: supratentorial 38,1%, infratentorial 57,1%. Se realizó cirugía completa en 3 pacientes, subtotal en 10, parcial en 5 y biopsia en 2. El diagnóstico anatomopatológico fue: astrocitomas (6), ependimomas (5), meduloblastomas (4), ganglioglioma (1), neuroblastoma (1) y tumor neuroectodérmico primitivo (1). En 3 no se consiguió documentar la histología. Diez pacientes recibieron quimioterapia y 14 radioterapia. El tiempo de seguimiento es de 44,42 meses de media (intervalo 0-136 meses), con una supervivencia global de 42,86%. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los irradiados y no irradiados, así como entre los supra e infratentoriales. Analizamos las secuelas de la radioterapia hasta el momento actual. La quimioterapia fue bien tolerada.

Conclusiones: Dado que los tumores del SNC en niños menores de tres años presentan un pronóstico peor que los niños más mayores se están probando nuevos esquemas terapéuticos con combinaciones de quimioterápicos intentando evitar las secuelas de la radioterapia.

An Esp Pediatr 1998;49:151-156.

Palabras clave: Tumores del SNC; Lactantes; Tratamiento.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS IN CHILDREN LESS THAN THREE YEARS OLD

Abstract. Objective: Central nervous system (CNS) tumors are the most frequent solid tumors in children. Twelve to twenty percent are diagnosed in patients younger than two years of age and these patient present more morbidity and mortality due to the illness and the treatment itself.

Patients and methods: A retrospective study of CNS tumors in children younger than three years of age diagnosed in our hospital between 1985 and 1995 was carried out.

Results: We treated 21 patients between 1985 and 1995. There were 10 male and 11 females. The mean age was 20.3 months (range: 0-32 months). The mean time between symptoms and treatment was 2.4

months (range: 0-18 months). The most common symptoms included ataxia, nausea and vomits. The most common locations of the tumor were: infratentorial (57.1%) and supratentorial (38.1%). Complete surgery was performed in 3 patients, subtotal in 10, partial in 5, and a biopsy in 2. The anatomical-pathological diagnosis was: astrocytoma (6), ependinoma (5), meduloblastoma (4), ganglioglioma (1), neuroblastoma (1), and primitive neuroectodermic tumor (1). We could not document the histology in 3 patients. Ten patients received chemotherapy that was well tolerated and 14 received radiotherapy whose sequels were updated. The mean follow-up period was 44.42 months (range:0-136 months). Overall survival was 42.86%. There were no statistically significant differences in survival between those who were irradiated and those who were not, nor between those with supra- or infratentorial tumors.

Conclusions: CNS tumors in children younger than three years of age have a worse prognosis than in older children. New therapeutic schedule with chemotherapy are being tested to avoid radiotherapy side-effects.

Key words: CNS tumors. Infants. Treatment.

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más frecuentes en los niños. Su aparición en edad temprana se considera grave⁽¹⁾, y los supervivientes frecuentemente presentan disminución de las funciones neurocognitivas y déficit endocrinos⁽²⁾. Entre un 12-20% de los tumores cerebrales pediátricos ocurren en menores de tres años⁽³⁻⁵⁾. La persistencia de suturas abiertas puede retrasar los signos y síntomas de hipertensión intracraneal hasta que el tumor tenga un tamaño considerable. Estos pacientes sufrirán mayor morbimortalidad por la propia enfermedad y por el tratamiento⁽⁴⁾. La cirugía, que cuando se puede realizar ocupa el primer lugar en el tratamiento, puede ocasionar secuelas importantes, dependiendo del lugar donde esté situado el tumor. La radioterapia, que en niños mayores sería de elección en muchas ocasiones, en estos niños también puede ocasionar secuelas intolerables entre las que destacan retraso intelectual, leucoencefalopatía -potenciada además si el paciente ha recibido metotrexato intratecal-, trastornos del comportamiento, segundos tumores, deterioro de actividades motoras, alteraciones endocrinas, etc. Estas secuelas pueden aparecer tardíamente, por lo que es importante un seguimiento clínico y endocrinológico anual de estos niños durante un período prolongado.

La edad en la que la radioterapia podría ser utilizada con menos efectos secundarios es una cuestión controvertida todavía. Parece que a los tres años la mielinización cerebral se ha completado, por lo que podría ser este el límite de edad a tener en

Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil «La Fe». Valencia.

Correspondencia: Carmen Jovaní Casano. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil «La Fe». Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: Diciembre 1997

Aceptado: Febrero 1998

Tabla I Síntomas y signos más frecuentes según la localización

	<i>Supratentoriales</i> n: 8	<i>Infratentoriales</i> n: 12
Hidrocefalia	3	8
Ataxia	1	8
Náuseas/vómitos	0	7
Afectación pares	0	6
Irritabilidad	0	5
Tortícolis	0	3
Somnolencia	0	3
Convulsiones	4	1
Fontanela aumentada	3	1
Cefalea	0	1
Macrocefalia	3	0
Hiperandrogenismo	1	0

cuenta. Sin embargo, se han descrito complicaciones en niños más mayores⁽²⁾. Lo que sí parece claro es que la severidad e incidencia de estos déficit es inversamente proporcional a la edad en la que se ha administrado⁽⁶⁾ y directamente proporcional a la dosis administrada.

La tendencia actual es utilizar la quimioterapia en estos niños pequeños para conseguir la estabilización y/o regresión tumoral.

Dada la complejidad de estos pacientes es conveniente manejarlos en unidades de oncología pediátrica en las que colaboren neurocirujanos, radioterapeutas, radiólogos y pediatras especializados en oncología, e incluirlos en estudios cooperativos para valorar la eficacia de los protocolos.

El objeto de este trabajo ha sido comunicar nuestra experiencia en tumores del SNC en menores de tres años, y comentar las tendencias actuales terapéuticas revisando la bibliografía.

Material y métodos

Se han revisado retrospectivamente todos los niños menores de tres años diagnosticados de tumores del sistema nervioso central y tratados en nuestro hospital entre los años 1985 y 1995. Hemos analizado las siguientes características de los pacientes: edad al diagnóstico, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, síntomas y signos más frecuentes con los que debutaron y localización dentro del sistema nervioso central. El diagnóstico radiológico se hizo con TAC con contraste en todos los casos, realizándose RMN previa a la cirugía en cuatro enfermos.

Se realizó abordaje quirúrgico con fines diagnósticos y terapéuticos en 20 niños. El grado de exéresis conseguido se definió como: radical (100% del tejido tumoral extirpado), subtotal (90-99%), parcial (10-90%) y biopsia (menos del 10%). Se exponen los diagnósticos de la anatomía patológica de la pieza extirpada. El tratamiento postquirúrgico fue variable en función del diagnóstico histológico y grado de resección obtenida. En aquellos casos que recibieron poliquimioterapia los fármacos

Tabla II Complicaciones de la cirugía

Parálisis de pares craneales	6
Fístula de líquido cefalorraquídeo	3
Parada cardiorrespiratoria	2
Temblor	2
Convulsiones	2
Diabetes insípida	2
Inestabilidad a la marcha	1
Desorientación/alt. sueño-vigilia	1
Higroma subdural	1

y las dosis se ajustaron a los protocolos vigentes en la Unidad. En cuanto a los que llevaron radioterapia las dosis empleadas fueron: los tumores de tronco con anatomía patológica desconocida y los ependimomas recibieron entre 40 y 50 Gy sobre el lecho tumoral; los meduloblastomas y astrocitomas entre 45 y 55 Gy. Se irradiaron a nivel espinal los meduloblastomas (25-34 Gy) y todos los ependimomas excepto uno (25-30 Gy).

Dado que muchos de los casos recibieron radioterapia antes de los tres años, describiremos las secuelas motoras e intelectuales que han aparecido hasta el momento de la revisión.

Analizaremos la supervivencia global de la serie y los resultados en los diferentes subgrupos según anatomía patológica, radioterapia, tipo de cirugía y localización.

Para el análisis estadístico de la supervivencia se ha utilizado el método actuarial de Kaplan-Meyer, y en las comparaciones entre los grupos el test Log Rank, utilizando el programa informático SPSS.

Resultados

Los 21 pacientes presentaban una edad media de 20,33 meses y mediana de 22 (intervalo 0-32 meses). Diez eran varones y 11 mujeres. El tiempo entre la aparición de síntomas y el diagnóstico osciló entre 0 y 18 meses, con una mediana de un mes. Los síntomas y signos más frecuentes al diagnóstico están reflejados en la tabla I según su localización. Los signos de hipertensión intracraneal y la ataxia predominaron en los intratentoriales. Los tumores supratentoriales presentaron una sintomatología más inespecífica, destacando las convulsiones como síntoma más frecuente.

En nuestra serie predomina la localización infratentorial (n = 12) sobre la supratentorial (n = 8), con un caso neonatal supra e infratentorial.

Se colocó válvula de derivación en un tiempo quirúrgico anterior a la resección tumoral en 11 pacientes por hidrocefalia importante.

Se realizó cirugía en 20 pacientes, obteniendo extirpación completa en tres (14,3%), subtotal en 10 (47,6%), parcial en cinco (23,8%) y biopsia en dos (9,5%). Las complicaciones más importantes de la cirugía están reflejadas en la tabla II.

El diagnóstico anatomopatológico fue: seis astrocitomas (28,6%), cinco de ellos de bajo grado y uno gigantocelular; cin-

Tabla III Características generales de los pacientes, diagnóstico, tratamiento y evolución

	Edad (meses)/ sexo	T. síntomas- diagnóstico	Localización	Diagnóstico a.p.	Cirugía	QT	RT/ edad (meses)	Tiempo evolución	Situación actual
1	17/V	3 m	Infra	Astrocitoma pilocítico	Subtotal	LOG SIOP ⁽⁷⁾		15	EE
2	6/M	3 m	Infra	Astrocitoma pilocítico	Parcial		Craneal/11	12	PS
3	27/M	6 m	Supra	Astrocitoma pilocítico	Biopsia		Craneal/32	134	EP
4	24/V		Supra	Astrocitoma pilocítico	Subtotal		Craneal/108	136	EE
5	31/M	2 m	Supra	Astrocitoma pilocítico	Completa			122	EE
6	32/M		Supra	Astrocitoma gigantocelular	Subtotal		Craneal/37	67	F
7	27/M	4 m	Supra	Ependimoma	Subtotal	< 3 años AEP ⁽⁸⁾	C-E/38	14	F
8	28/V	15 d	Infra	Ependimoma	Parcial	Ependi- momas-92	Craneal/35	54	EE
9	20/V	1 m	Infra	Ependimoma	Subtotal		C-E/22	43	F
10	22/M	1½ m	Infra	Ependimoma	Completa		C-E/27	29	F
11	30/M	15 d	Infra	Ependimoma	Parcial		C-E/30	14	F
12	21/V		Infra	Meduloblastoma	Subtotal	PNET- SIOP ^(9,10)	C-E/23	77	EE
13	27/V	2 d	Infra	Meduloblastoma	Completa	PNET- SIOP	C-E/33	48	VLE
14	24/V	2 m	Infra	Meduloblastoma	Subtotal	PNET- SIOP	C-E/28	45	F
15	21/V	1 m	Infra	Meduloblastoma	Biopsia	PNET- SIOP		1	F
16	20/M	1 m	Supra	T. Tronco-tálamo	Parcial		Craneal/20	17	F
17	21/M	3 m	Infra	T. Tronco-tálamo	No cirugía	8 en 1	Craneal/22	48	F
18	28/M	3 d	Infra	T. Tronco-tálamo	Parcial	AEP		24	EE
19	0/M	4 h	Supra e infra	PNET	Subtotal			0	F
20	0/V	3 d	Supra	Ganglioma	Subtotal			30	EE
21	0/V	1 d	Supra	Neuroblastoma	Subtotal	VCR+CFM		2	F

co ependimomas (23,8%); cuatro meduloblastomas (19%), y tres casos con debut en el período neonatal que fueron diagnosticados de ganglioma, neuroblastoma y un PNET supra e infratentorial. Dos de los tres tumores de tronco y tálamo fueron biopsiados, pero el material histológico fue insuficiente para el diagnóstico.

En la tabla III pueden verse las características generales, diagnóstico histológico, tratamiento y evolución de los 21 pacientes.

Se conoce la evolución de todos los pacientes excepto uno, cuyo seguimiento se perdió a los 12 meses del diagnóstico y que no se incluye en los cálculos de supervivencia. Los 20 restantes presentan un tiempo de seguimiento de 44 meses (rango 0-136). Nueve pacientes están vivos (43%), con un tiempo medio de supervivencia de 64 meses. Sólo un paciente vive libre de enfermedad.

En la tabla IV se expone la supervivencia de los pacientes

Tabla IV Seguimiento de los pacientes según el diagnóstico histológico

	Nº casos	Supervivencia global	Tiempo de supervivencia medio	IC 95%
Astrocitoma	6	60%	98 meses	55-141
Ependimoma	5	20%	31 meses	17-45
Meduloblastoma	4	50%	50 meses	19-81
Tumor tronco	3	33,3%	38 meses	14-61

en función del diagnóstico histológico. Los astrocitomas y meduloblastomas han presentado una mejor supervivencia global. El único paciente que vive libre de enfermedad es un meduloblastoma tratado con quimioterapia y radioterapia (administrada a los 33 meses de edad), con un seguimiento de 48 meses, sin

Tabla V Evolución según tipo de cirugía realizada

	Nº pacientes	Supervivencia	T. seguimiento
Grupo 1	13	38,4%	65 meses
Grupo 2	8	50%	66 meses

Grupo 1: resección completa o subtotal. Grupo 2: el resto de pacientes incluidos los no intervenidos. Diferencia no significativa entre los grupos ($p < 0,05$).

haber apreciado hasta ahora secuelas.

Recibieron radioterapia 14 de los 21 pacientes (66%), con una edad media en el momento de la irradiación de 33 meses (mediana: 27,5, intervalo 11-108). No hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los irradiados y no irradiados ($p > 0,05$). Cinco de los pacientes irradiados permanecen vivos en la actualidad: dos no presentan secuelas a los 54 y 48 meses de seguimiento (se irradiaron a los 35 y 33 meses), y en otros dos se ha detectado dificultad en el aprendizaje, disminución de la capacidad intelectual y retraso psicomotor. El quinto recibió la radioterapia a los 108 meses de edad como tratamiento de una recaída, y no se han evidenciado secuelas.

Para estudiar la influencia de la radicableidad quirúrgica en la supervivencia se han separado dos grupos: grupo 1 (cirugía radical y subtotal) y grupo 2 (el resto de pacientes, incluyendo los no intervenidos). Como se observa en la tabla V, la diferencia no es estadísticamente significativa.

En cuanto a la influencia de la localización tumoral en la supervivencia, los supratentoriales muestran una mejor evolución, aunque, de nuevo, esta diferencia no alcanza la significación estadística (Tabla VI).

El efecto de la quimioterapia se ha estudiado en función de la respuesta obtenida tras la misma; de los 10 niños tratados con quimioterapia, se ha evidenciado una respuesta parcial en cuatro (40%): un tumor en tronco y tres meduloblastomas. La tolerancia global fue buena, siendo la complicación más grave un fallecimiento secundario a una sepsis por *S. aureus* en un paciente neutropénico. Un paciente presentó ototoxicidad y nefrotoxicidad secundarias al cisplatino.

Pacientes diagnosticados en el período neonatal

Tres pacientes fueron diagnosticados en el período neonatal. El primero de ellos se diagnosticó a los tres días de vida por abombamiento de la fontanela y macrocefalia. La TAC evidenció una gran masa en todo el hemisferio cerebral derecho con hidrocefalia. La biopsia a los siete días de vida mostró un ganglioglioma desmoplásico. A los tres meses se realizó resección subtotal, como único tratamiento. Continúa vivo con enfermedad estable a los 30 meses de seguimiento. Presenta hipoacusia bilateral y hemiparesia izquierda que va mejorando progresivamente.

El segundo paciente se diagnosticó el primer día de vida por

Tabla VI Evolución según la localización

	Nº pacientes	Supervivencia	T. seguimiento
Supratentoriales	8	50%	78 meses
Infratentoriales	12	41,7%	44 meses

No diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,05$).

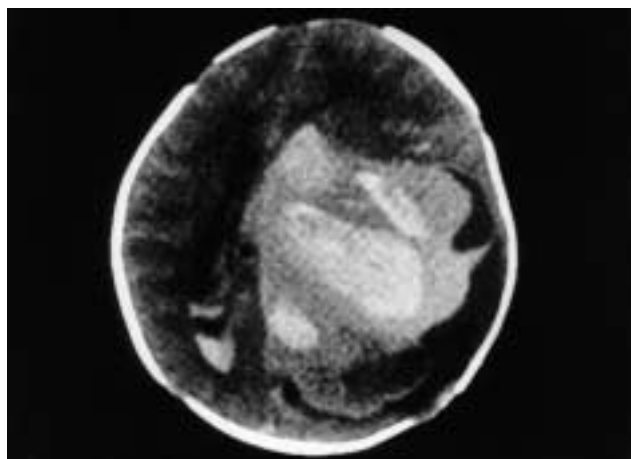


Figura 1. Gran tumoración poliglobulada, hiperdensa, con áreas de necrosis, hemorragia y calcificaciones, con atrapamiento y dilatación del asta temporal, occipital. Produce desplazamiento de la línea media, atrofia cortical, parietooccipital izquierda, abombamiento de suturas, hemorragia subaracnoidea e intraventricular. Anatomía patológica: tumor neuroectodérmico primitivo.

abombamiento de la fontanela anterior, macrocefalia y ojos en sol poniente. La TAC mostró una tumoración en hipotálamo y tercer ventrículo, de 3 x 3 x 3,5 cm. Se realizó una exéresis parcial de la tumoración cuyo diagnóstico anatomopatológico fue de neuroblastoma, y se inició tratamiento quimioterápico con vincristina y ciclofosfamida. El tumor progresó y, aunque se practicó una nueva cirugía subtotal, el paciente murió por progresión tumoral al mes y tres semanas de vida.

El tercer paciente se diagnosticó a las seis horas de vida por convulsiones, macrocefalia, abombamiento de las fontanelas, hiperreflexia y mal estado general. La TAC mostró una gran tumoración polilobulada, hiperdensa, con áreas de necrosis, hemorragia y calcificaciones, supra e infratentorial, con hemorragia subaracnoidea e intraventricular (Fig. 1). Se intervino a los cinco días de vida, con resección subtotal. El paciente falleció durante la intervención por trastornos del ritmo cardíaco. El diagnóstico anatomopatológico fue de PNET.

Discusión

Los tumores del sistema nervioso central en menores de tres años, presentan un pronóstico más sombrío respecto al obtenido en niños más mayores⁽³⁾. No sabemos si esta diferencia re-

fleja mayor agresividad biológica del tumor en esta edad, o menor eficacia del tratamiento, pero los resultados continúan siendo frustrantes, sobre todo si lo comparamos con los avances efectuados en los últimos años en los tratamientos de otras neoplasias pediátricas.

Como en todo tipo de cáncer, el diagnóstico precoz es muy importante. En nuestra revisión la mediana de tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico es de un mes; sin embargo, hay algún caso de hasta 18 meses de demora, lo cual es inaceptable. En ocasiones los síntomas son inespecíficos, comunes a muchas patologías de esta edad, dificultando el diagnóstico de sospecha. Por esto es muy importante el papel del pediatra en el diagnóstico precoz, reconociendo los síntomas y practicando una exploración neurológica completa que permita indicar la exploración radiológica complementaria que nos confirme el diagnóstico clínico.

En este sentido la introducción de la TAC en 1976⁽¹⁾ ha acelerado el diagnóstico de la enfermedad, y ha contribuido a reducir la mortalidad precoz al diagnóstico y quirúrgica, así como a mejorar el seguimiento evolutivo a medio y largo plazo.

Hemos observado en el año 1996 un aumento considerable del número de pacientes con estas características respecto a años anteriores. El número de estos tumores en nuestro hospital en los 10 años revisados ha sido de 2,1 pacientes nuevos por año. En el año 1996 se han diagnosticado seis pacientes nuevos que no hemos incluido en esta revisión por llevar un período de seguimiento corto.

En otras series de la literatura, el tumor cerebral más frecuente en menores de dos años es el meduloblastoma, seguido del ependimoma⁽³⁾. No es el caso de nuestra revisión, en la cual vemos que el más frecuente es el astrocitoma, seguido del ependimoma, y en tercer lugar el meduloblastoma.

La radioterapia, que puede ser efectiva en este tipo de tumores, presenta una toxicidad intolerable en estos niños pequeños, con trastornos psicomotores y defectos neuroendocrinos tardíos. Por este motivo, en los últimos años la tendencia es demorar la radioterapia al menos hasta los tres o cinco años⁽¹¹⁾. Vemos en nuestra revisión que hasta hace poco seguíamos utilizándola en niños pequeños, posiblemente por falta de otras terapéuticas eficaces.

Con esta finalidad se están ensayando varias combinaciones de drogas quimioterápicas, para valorar su eficacia en este tipo de tumores. Desde 1970, fecha en la que se incorpora la quimioterapia para tumores del SNC⁽¹⁾, se han publicado varios protocolos para el tratamiento de estos pacientes.

En el MD Anderson Cancer Center, con la combinación MOPP, la supervivencia libre de progresión en trece niños con meduloblastoma o PNET a los cinco años es del 55%⁽¹²⁾.

El Pediatric Oncology Group⁽¹³⁾ utilizó la combinación de ciclofosfamida, vincristina, etopósido y cisplatino, con el fin de demorar la radioterapia hasta los 3 años del 34%⁽¹³⁾, relacionando el grado de resección tumoral con el pronóstico.

El uso de la quimioterapia en tumores del SNC se vio legitimado por un estudio aleatorizado realizado por el Children

Cancer Group en 1985 para gliomas de alto grado, utilizando el protocolo de las ocho drogas en un día, basado en la hipótesis de Goldie-Coldman, que defiende el uso de múltiples drogas para prevenir resistencias, o la hipótesis de Prince-Goldie-Hill que refiere que el uso de múltiples agentes anticancerosos mielosupresores administrados en un período de menos de 24 horas disminuye la mielosupresión⁽¹⁴⁾. Comunican una supervivencia libre de progresión a los tres años de 36% y la supervivencia global de 51%⁽⁴⁾. La misma combinación terapéutica también se aplicó a PNET y ependimomas malignos, obteniéndose una supervivencia global a los tres años de 33% y la supervivencia libre de progresión de 23%⁽³⁾.

En ambos casos, el grado de resección tumoral no se correlaciona estadísticamente con el pronóstico, al igual que en nuestra revisión, y las recaídas o progresiones tumorales ocurrieron en las fases tempranas del tratamiento, lo que parece indicar que cualquier estrategia encaminada a mejorar el resultado debe ser llevada durante las primeras fases del tratamiento^(3,4).

En niños, los gliomas de bajo grado se localizan típicamente en cerebelo, hipotálamo y vía óptica⁽¹⁵⁾. Los gliomas de quiasma e hipotálamo, que suponen un 5% de los tumores intracra-neales pediátricos, son más frecuentes en menores de 5 años, y más agresivos a menor edad⁽¹²⁾. Petronio J., en 1991⁽⁶⁾, sugiere para el tratamiento inicial de estos niños regímenes citotóxicos basados en nitrosureas (BCNU, CCNU). Las nitrosureas son más citotóxicas contra células que se multiplican más rápido, y han sido documentadas como no específicas del ciclo celular, sino como proliferación-dependientes. Por esto su actividad contra los gliomas de bajo grado, típicamente de baja tasa de crecimiento, es paradójica. Se ha visto «in vitro» que las células gliomatosas del niño son más sensibles al BCNU que las del adulto⁽⁶⁾. También parece ser que a pesar de la sensibilidad inicial a estos agentes alquilantes, las células del glioma poseen unos mecanismos de resistencia inherentes o adquiridos. Como resultado, la quimioterapia sistémica para el glioma raramente es curativa⁽⁶⁾. En el estudio descrito no hubo ninguna respuesta completa y se les administró radioterapia cuando progresaron. Para los gliomas de bajo grado, también se ha publicado la combinación de actinomicina D y vincristina en tumores que progresaron tras la cirugía⁽¹²⁾.

Hasta 1992 el cisplatino era una de las drogas más efectivas en el tratamiento de los tumores del SNC pediátrico, especialmente meduloblastoma y ependimoma, pero por su toxicidad otológica y nefrológica su uso a altas dosis está limitado. Además, su ototoxicidad aumenta en pacientes tratados con radioterapia craneal⁽¹⁶⁾. El carboplatino y el iproplatino, segunda generación de análogos del cisplatino, son menos nefro y ototóxicos, presentan moderada toxicidad gastrointestinal y la mielosupresión es su toxicidad dosis limitante, sobre todo la trombopenia. En cuanto a la eficacia, han demostrado que pueden frenar el crecimiento de muchos tumores, sobre todo los gliomas de bajo grado, pero no han conseguido remisiones completas. Se sugiere que el carboplatino puede ser una de las drogas más efectivas en la terapia de los gliomas de bajo grado⁽¹⁶⁾.

Un tumor menos frecuente y casi exclusivo de los niños pequeños es el llamado rabdoide o teratoide atípico. Histológicamente se plantea el diagnóstico diferencial con el meduloblastoma-PNET. Clínicamente se caracterizan por ser muy agresivos, con una elevadísima mortalidad en los primeros doce meses de evolución, independientemente del tratamiento realizado⁽¹⁷⁾. No se han descrito en adultos. No hemos tenido ningún caso en nuestra serie, quizás debido al reducido número de pacientes estudiados.

En España existe un protocolo de la Sociedad de Oncología Pediátrica para el tratamiento de niños menores de 3 años con tumor en el SNC, que presentó sus resultados preliminares en 1996, con una supervivencia global a los 48 meses del 52%⁽⁸⁾. En este protocolo se combinan varios ciclos de pares de drogas: cisplatino y etopósido; ciclofosfamida y vincristina; metotrexato y vincristina, y carboplatino y etopósido.

De momento, ninguno de los regímenes ensayados tienen resultados óptimos. En nuestra serie la supervivencia global es de 43%, con un tiempo medio de supervivencia de 64 meses y mediana de 45. Sólo un paciente está libre de enfermedad. Dado el escaso número de pacientes y la heterogeneidad de los tratamientos administrados, es difícil hacer una valoración adecuada de su eficacia. Al igual que en otros tumores infantiles, es conveniente realizar estudios colaborativos protocolizados entre varios centros para ampliar el número de pacientes y poder valorar mejor los resultados. Actualmente estamos tratando a nuestros pacientes con el protocolo español para menores de tres años⁽⁸⁾.

En conclusión, dado que los niños menores de 3 años presentan un pronóstico peor que los niños más mayores, se están probando nuevos esquemas terapéuticos con combinaciones de quimioterápicos, intentando evitar las secuelas de la radioterapia. Aunque cada vez hay protocolos más efectivos, de momento los resultados continúan siendo poco satisfactorios. Finalmente, saber si la aportación del tratamiento biológico (anticuerpos monoclonales, factor de necrosis tumoral, terapéutica génica, etc.) mejorará el pronóstico, está todavía por determinar⁽¹⁸⁾.

Bibliografía

- 1 Kumar R, Jones RAC, Tekkök IH. Has modern management improved the outcome of infants with intracranial tumors? *Child's Nerv Syst* 1990; **6**:327-333.
- 2 Pizzoni PA. *Pediatric Oncology*, 1ª edición. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989:544-546.
- 3 Geyer JR, Zelter PM, Boyett JM y cols. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumor of malignant ependimomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day. A report from the children cancer group. *J Clin Oncol* 1994; **12**:1607-1615.
- 4 Geyer JR, Finlay JL, Boyett JM y cols. Survival of infants with malignant astrocytomas. *Cancer* 1995; **75**:1045-1050.
- 5 Packer RJ, Albright AL, Wara WH. Brain tumours in children. *Cancer Medicine*, 4ª edición. Baltimore: Williams-Wilkins, 1997:2975-2989.
- 6 Petronio J, Edwards MSB, Prados M y cols. Management of chiasmal and hypothalamic gliomas of infancy and childhood with chemotherapy. *J Neurosurg* 1991; **74**:701-708.
- 7 Penlargo G, Andrensi L, Cordero di Mentezendo L. International Research Consortium on Childhood Low Grade Astrocytoma (LGA). Role of gentle chemotherapy with vincristina and carboplatino. Pilot limited institution experience. SIOP Brain Tumour Subcommittee Initiative. *J Neurocol* 1996; **30**:138.
- 8 Navajas A, Fernández-Teijeiro A, Couselo JM y cols. National Spanish Protocol for treatment of CNS tumors in children less than three years. Presentada en 7th International Symposium Pediatric Neuro-Oncology. Washington.
- 9 Tait DM, Thorton-James H, Bloom HJ y cols. Adjuvant chemotherapy for meduloblastoma, the First Multicenter Control Trial of the International Society of Pediatric Oncology. *Eur J Cancer* 1990; **26**:464-469.
- 10 Barley CC, Gnekow A, Wellek S y cols. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood meduloblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1995; **25**:166-178.
- 11 Janss AJ, Grundy R, Cnaan A y cols. Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6-year follow-up. *Cancer* 1995; **75**:1051-1059.
- 12 Ater JL, Woo SY, Vanellis J. Update on MOPP chemotherapy as primary therapy for infant brain tumors. *Pediatr Neurosci* 1988; **14**:153.
- 13 Duffner P, Horowitz M, Krischer J y cols. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; **328**:1725-1731.
- 14 Cohen JJ. «8 in 1». *Pediatr Hemat and Oncol* 1996; **13**:iii-v.
- 15 Macdonald DR. Low-Grade Gliomas, Mixed Gliomas, and Oligodendrogliomas. *Semin in Oncol* 1994; **21**:236-248.
- 16 Friedman HS, Krischer JP, Burger P y cols. Treatment of Children With Progressive or Recurrent Brain Tumors With Carboplatin of Iprolatin: A Pediatric Oncology Group Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol* 1992; **10**:249-256.
- 17 Balian Rorke L, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg* 1996; **85**:56-64.
- 18 Tashiro T, Yoshida J, Mizuno M y cols. Reinforced cytotoxicity of lymphokine-activated killer cells towards glioma cells by transfection with the tumor necrosis factor-alfa gene. *J Neurosurg* 1993; **78**:252-256.
- 19 Brady LW, Miyamoto C, Woo DV y cols. Malignant astrocytomas treated with iodine-125 labeled monoclonal antibody 425 against epidermal growth factor receptor: a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Shys* 1992; **22**:225-229.
- 20 Takamiya Y, Short MP, Moolten FL y cols. An experimental model of retrovirus gene therapy for malignant brain tumors. *J Neurosurg* 1993; **79**:104-109.