

## Tumores cerebrales infantiles, estado actual y perspectivas futuras

A.NAVAJAS GUTIERREZ\*

J.L.BEZANILLA REGATO\*

Los tumores cerebrales constituyen el grupo más común de tumores sólidos en la infancia y ocupan el segundo lugar en incidencia entre las neoplasias infantiles, por detrás sólo de las leucemias (1,2,3,4). Los avances en las técnicas de radiodiagnóstico han permitido un diagnóstico más precoz de estos procesos en los niños que presentan trastornos neurológicos.

La creación de los registros de tumores, la confección de protocolos de tratamiento multicéntricos y el hecho de que estos pacientes sean atendidos cada vez en mayor número en unidades de oncología pediátrica, han contribuido, como en otros tumores pediátricos, a un mejor conocimiento de los factores de riesgo y a una mejoría de la sobrevivencia de estos pacientes, si bien los avances obtenidos no han sido tan notables como en otro tipo de tumores (5,6).

Si revisamos los datos del registro de cáncer infantil en U.S.A. para niños menores de 15 años, vemos que se diagnostican 6.550 nuevos casos por año, de los cuales unos 2.000 son leucemias y 1.230 son tumores cerebrales. De estos, mueren 550 por año, lo que representa un 40% (Tabla I). Al revisar las tablas de nuestro Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI), observamos que en la década 1980-89 se diagnosticaron 907 nuevos casos de tumores cerebrales, en niños menores de 15 años, de los cuales sólo el 38,5% permanecen vivos, siendo la cifra acumulada de mortalidad alrededor del 75% (7).

TABLA I.

CANCER: INCIDENCIA Y MORTALIDAD EN > 15 AÑOS.

Localización	nº nuevos casos	nº muertos
Todos	6.550	2.175
Leucemias	2.000	850
Cerebro y snc	1.230	550
Linfomas	780	160
Sn. Simpático	525	250
Tej. Blandos	420	110
Riñón	410	75
Hueso	320	85
Retinoblastoma	200	20
Otros sitios	665	75

Tomado de Young JI. Cáncer 58: 598-602, 1986.

Analizando nuestros casos registrados en dicho período, obtenemos 57 casos de tumores cerebrales que representan el 22% de las neoplasias registradas en menores de 14 años. En el mismo período ingresaron 71 leucemias. Si corregimos los datos incompletos del primer año del registro y actualizamos nuestros ingresos a septiembre de 1990, vemos que han ingresado en nuestro centro 70 tumores cerebrales de los que sobreviven 43 (61%), datos que no difieren de los ofrecidos por otros registros infantiles (1,2). Estos datos de sobrevivencia global son mucho peores para tumores más agresivos como los meduloblastomas y los tumores de tronco cerebral.

La mayoría de los tumores cerebrales infantiles son de origen glial, como astrocitomas, glioblastomas y ependimomas, seguidos de los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) que incluye meduloblastomas, pinealomas, oligodendrogliomas e indiferenciados.

\*Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital de Cruces. 48903 Baracaldo. Vizcaya.  
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

Existe un predominio de varones sobre las hembras, siendo en nuestro RNTI la relación V/H = 1,3. Se describen diferencias étnico-geográficas por ejemplo, la incidencia de pinealomas en los japoneses que es doce veces mayor que en otras razas, aún entre aquellos que emigran a otras zonas.

Existen factores carcinogénicos cerebrales y uno de ellos es la radioterapia craneal previa, como se comprueba por la mayor incidencia de meningiomas en los niños que se radiaron por tinea capitis en Israel y por la aparición de gliomas cerebrales en los niños con leucemia que recibieron previamente radioterapia craneal como profilaxis. La exposición materna a drogas durante el embarazo y los tratamientos quimioterápicos o inmunosupresores en niños con neoplasias o receptores de trasplantes, potencian la aparición de tumores cerebrales (2). Ciertas enfermedades como las facomatosis, neurofibromatosis e inmunodeficiencias, como la ataxia-telangiectasia, presentan una incidencia mayor (9-50%) de endimomas, gliomas y meduloblastomas (2,4).

Aunque muchos de los tumores cerebrales infantiles parecen tener un claro origen embrionario, no se conoce su patogenia, pero sí se han observado cambios citogenéticos, hiperdiploidias y aberraciones cromosómicas en estos tumores cerebrales, y existen oncogenes asociados a la transformación tumoral (2,6).

La localización de los tumores cerebrales en los niños es preferentemente infratentorial (50-60%), siendo esta localización en los adultos de sólo el 25%. Los tumores supratentoriales son más frecuentes en los menores de 2 años y en los adolescentes.

De acuerdo con la histología y según datos del RNTI, vemos que los niños españoles presentan astrocitomas como el tumor más frecuente (34,5%), segui-

dos de meduloblastomas (22,8%) y endimomas (7,8%). Un 59% de estos tumores se presentaron en forma localizada, un 35% tenían extensión directa y sólo un 0,4% presentaban metástasis remotas al diagnóstico (Tabla II).

TABLA II.  
DISTRIBUCION DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR MORFOLOGIA. TOTAL PERIODO 1980-1989.

	Frecuencia	% Total	%Acumulado
Astrocitomas	313	34,5	34,5
Meduloblastoma	207	22,8	57,3
No consta morfol.	178	19,6	77,0
Miscelánea	73	8,0	85,0
Ependimoma	71	7,8	92,0
Otros gliomas	60	6,6	99,0
Meningioma	5	0,6	100,0
	<u>907</u>	<u>100,0</u>	

Tomado de RNTI. Estadísticas 1989.

TABLA III.  
TUMORES CEREBRALES. ONCOLOGIA PEDIATRICA.  
CRUCES - VIZCAYA (1981-1990).

	Frecuencia	% total
Meduloblastomas	17	24
Astrocitomas	14	20
Tumores tronco	13	18,5
Ependimomas	8	11
Alto Grado	3	
Bajo Grado	5	
Craneofaringiomas	4	5,7
Carcinoma Plexos	3	4,2
Pinealomas	2	2,8
Otros	9	12,8
Total	<u>70</u>	<u>100,0</u>

En nuestra casuística de 70 tumores cerebrales, la distribución de acuerdo con la histología mostraba cierto predominio de meduloblastomas, 17 (24%), sobre astrocitomas, 14 (20%) y siguiéndoles, los tumores de tronco, 13 (18%), endimomas, 8 (11%), craneofaringiomas, 4 (5,7%), carcinoma de plexos, 3 (4,2%), pinealomas, 2 (2,8%) y, finalmente, otros tipos representados sólo por un caso. (Tabla III).

El término «alto grado» de malignidad se utiliza para los tumores anaplásicos, glioblastoma multiforme, glioma y epen-

dimoma maligno por su conducta citológica más agresiva. El término «*bajo grado*», o benigno, se refiere a tumores más diferenciados y menos agresivos citológicamente. Ambos grados pueden ser letales ya que la malignidad puede venir dada por la localización que interfiera con la función cerebral normal (4).

Los signos y síntomas de presentación de los tumores cerebrales dependen más de la localización del tumor que de su tipo histológico. Pueden ser inespecíficos y debidos a la hipertensión intracraneal (HIC), como cefalea difusa, frontal u occipital, siempre sospechosa si es recurrente, matutina o durante el sueño, y que frecuentemente se acompaña de vómitos, sean o no en proyectil. Existe irritabilidad, letargia y cambios de conducta. Otros signos HIC incluyen el papiledema, aumento del perímetro cefálico, dehiscencia de suturas, diplopia, estrabismo y parálisis del III y VI par que son debidos a la propia masa tumoral o a la obstrucción ventricular con hidrocefalia.

Los específicos de fosa posterior son ataxia, nistagmus y lateralización de la marcha. Si se afecta el tronco cerebral hay afectación de pares craneales, tortícolis y alteraciones de la marcha. Los tumores hemisféricos cursan con convulsiones y déficits motores y sensitivos. Los gliomas ópticos, con hemianopsia y pérdida de agudeza visual. Los hipotalámicos, con síndrome diencefálico, emaciación, anorexia, hiperactividad, euforia y nistagmus. Los tumores pituitarios, con déficits hormonales, retraso del crecimiento, diabetes insípida, retraso puberal y déficit visual.

Ante la sospecha de un tumor cerebral debe comenzarse por la obtención de una historia clínica detallada y una exploración física completa, sobre todo neurológica. La radiografía de craneo convencional, en proyección lateral, exploración hoy asequible a cualquier

nivel asistencial, nos podrá ya confirmar el diagnóstico si nos muestra la presencia de impresiones digitiformes y dehiscencia de suturas causadas por la hidrocefalia, la erosión de la silla turca, o la alteración de su forma en los craneofaringiomas, o las calcificaciones de la pineal.

Hoy en día, la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y/o la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) han desplazado a otras exploraciones más agresivas empleadas en el pasado. Sólo la arteriografía conserva su importancia en el diagnóstico diferencial de ciertos tumores con procesos angiomasos. Ventajas de la TAC son su mayor accesibilidad, menor costo, mejor calidad para detectar calcificaciones y quistes y un tiempo menor de exposición. La RNM detecta mejor las localizaciones en tronco y médula y evita las radiaciones ionizantes, pero es más cara y necesita mayor tiempo de exposición. La mielografía sigue siendo superior a la RNM para detectar lesiones intraespinales, pero la aparición de la RNM con gadolinium como contraste (9) puede desplazarla en el futuro.

El análisis del líquido cefalorraquídeo preoperatoriamente es peligroso por el riesgo de herniación. La citología en el postoperatorio puede ser descamativa y no indicadora de metástasis como puede demostrarse por la presencia de RNM negativas.

Los marcadores tumorales cerebrales del LCR, como las poliaminas, están elevados en los meduloblastomas. La Alfa fetoproteína en los tumores germinales, los teratomas y los pinealomas y la enolasa en los tumores neurosecretorios. Actualmente existen paneles de anticuerpos monoclonales para diferenciar algunos tumores.

Aunque raras, las metástasis extramedulares deben buscarse mediante el estudio de la médula ósea y gammagra-

fías ósea y pulmonar, especialmente si existe una derivación ventrículo peritoneal.

El tratamiento de los tumores cerebrales infantiles comprende la utilización de cirugía, radioterapia y quimioterapia, reservándose esta tercera para los tumores de «alto grado», con el fin de mejorar su pronóstico y supervivencia (8). La cirugía del tumor debe ser completa sin poner en riesgo la vida del niño. Las resecciones totales en los astrocitomas, ependimomas de bajo grado y craneofaringiomas, cursan con menor número de recaídas locales que las resecciones parciales, aunque éstas vayan seguidas de radioterapia (9,10). El abordaje tumoral puede hacerse de entrada o una vez controlada la hidrocefalia mediante un shunt. En los meduloblastomas también su pudo comprobar que con exéresis totales se produce un menor número de recaídas locales y una mayor supervivencia libre de enfermedad. Los tumores de tronco cerebral suelen ser inabordables y la intervención quirúrgica, cuando se practica, se acompaña de gran mortalidad o secuelas importantes (11,12,13). La mejoría de las técnicas neuroquirúrgicas y de la anestesia, el uso del láser y el mejor control del edema cerebral, son otros factores que han contribuido a la mejoría de los resultados quirúrgicos.

La radioterapia con las actuales técnicas de fraccionamiento ocasiona una menor toxicidad. La mayoría de los tumores cerebrales son radiosensibles: los astrocitomas, pinealomas, gliomas ópticos, tumores supratentoriales y craneofaringiomas, se tratan con radioterapia local. En los meduloblastomas y ependimomas de alto grado deberá hacerse radioterapia craneoespinal por el mayor riesgo de diseminación del tumor a lo largo del neuroeje. Cuanto mayor es el intervalo de tiempo transcurrido entre la cirugía y la radioterapia, tanto peor es el pronóstico (14,15,16).

Dada la alta toxicidad y las importantes secuelas que la radioterapia produce en los niños menores de 3 años, como talla corta, déficits hormonales, aparición de segundos tumores, etc (17,18,19), cada día se generaliza más la idea de tratar a estos pacientes con quimioterapia después de la cirugía, posponiendo la radioterapia hasta una posible recaída. Utilizando sólo quimioterapia en estos casos, algunos autores han logrado sobrevivencias del 55% a los 5 años (18).

A pesar de la cirugía y la radioterapia, del 40 al 50% de los pacientes con meduloblastoma u otros tumores neuroectodérmicos primitivos, presentarán recaídas de su enfermedad (20).

La quimioterapia comenzó a utilizarse en los pacientes en recaída y, ante los favorables resultados obtenidos, se extendió su uso, después de la cirugía y la radioterapia, a los tumores de «alto grado» de malignidad. El protocolo SIOP-1 para meduloblastomas y ependimomas de «alto grado», utilizado desde 1974, administraba después de la radioterapia ocho ciclos de vincristina (VCR) y cis-cloroetil-nitrosourea (CCNU). A los cinco años los resultados observados del análisis de 286 casos de meduloblastoma demostraban una supervivencia libre de enfermedad del 42% en el grupo control, sólo radiado, frente al 53% del grupo que recibió quimioterapia. Esta diferencia no era significativa y la tendencia a favor del grupo tratado con quimioterapia se fue reduciendo en años posteriores. Sin embargo, la adición de quimioterapia aumentó significativamente la supervivencia en aquellos grupos de pacientes en que la resección fue parcial o subtotal, cuando el tumor se extendía al tronco y en los estadios T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. Este mismo protocolo fue utilizado por nosotros y los resultados han sido publicados (21). Simultáneamente, el Children's Cancer Study Group, con ciclos de VCR, CCNU y Prednisona postra-

dioterapia, obtuvo resultados muy semejantes al no mejorar la sobrevivencia en los tumores de bajo riesgo pero sí en los de alto riesgo.

La quimioterapia empezó a utilizarse antes de la radioterapia basándose en la hipótesis de que cuanto menos tratado estuviera el tumor más sensible sería a la quimioterapia y además en que, al estar la barrera hematoencefálica destruida por la cirugía, el lecho tumoral sería más accesible al quimioterápico. Así surgió el protocolo SIOP-2 que desde 1983 utiliza, entre la cirugía y la radioterapia, la quimioterapia llamada de sandwich, consistente en VCR, procarbazona y metotrexato a dos g/m<sup>2</sup>. Después de la radioterapia craneoespinal, los pacientes de alto riesgo reciben 6 ciclos de mantenimiento con VCR y CCNU.

Nuestra casuística, aplicando el SIOP-2, incluye 16 pacientes con meduloblastoma de los que sobreviven 12 (75%). De ellos, 5 (30%) están actualmente sin tratamiento y libres de enfermedad por períodos de 28 a 101 meses y una media de 55 meses. Han fallecido 4 pacientes (25%) y permanecen en tratamiento 7 pacientes, 3 después de haber sufrido una recaída y los 4 restantes en tratamiento inicial, por períodos de tiempo de 3 a 12 meses con una media de 8 meses.

En las recaídas de los tumores de alto riesgo se han utilizado otros protocolos de quimioterapia como el denominado «8 en 1» (22) que utiliza 8 drogas secuenciales en un sólo día. Con este protocolo algunos autores obtienen buenos resultados. Otros quimioterápicos de comprobada eficacia y acción sinérgica, utilizados también en las recaídas de pacientes de alto riesgo, es la combinación de derivados del platino y el VP-16. Se utilizan según diversas pautas, solos o en ciclos alternantes con CCNU

(16,20,23,24,25,26). Los resultados son muy alentadores y se están activando muchos protocolos en que estas combinaciones pasan a terapia de primera línea.

Hemos utilizado Cisplatino hasta alcanzar la dosis de 600 mg/m<sup>2</sup> y a continuación Carboplatino, asociados ambos a VP-16 en 5 casos, 4 recaídas y un caso que se presentó al diagnóstico con metástasis medulares extensas. En los 5 casos hemos alternado estos ciclos con otros de CCNU y VCR. Hemos conseguido el control de la enfermedad en los 5 casos, pero en uno la mejoría fue de corta duración y falleció poco tiempo después. Otros 3 pacientes continúan en remisión completa continuada y el cuarto presentó una segunda recaída a los dos años de la primera. En los tumores de tronco que con anteriores protocolos de radioterapia más VCR y CCNU obteníamos una sobrevivencia media de sólo 6 meses, con la adición de los derivados del platino y VP-16 la sobrevivencia media ha aumentado a 18 meses.

El pronóstico de los tumores cerebrales que recidivan sigue siendo poco esperanzador. Las perspectivas futuras pueden estar en la utilización de quimioterapia a altas dosis seguido de trasplante autólogo de médula ósea. También cabe tener algunas esperanzas en la inmunoterapia inespecífica con Interferon B y con linkofinas activadas celulares obtenidos del propio enfermo (28,29). Pero la experiencia con estos tratamientos es escasa y los resultados, hasta ahora, poco alentadores.

Al hablar de los tratamientos con radioterapia y quimioterapia no debemos olvidar hacer mención de los efectos secundarios inevitables (15,17,27,30) que son motivo de frecuentes complicaciones inmediatas y de secuelas tardías.

## BIBLIOGRAFIA

1. YOUNG, J.L.; RIES, L.G.; SILVERBERG, E.; HORM, J.W.; MILLER, R.N.: *Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years*. CANCER 1986; 58: 598-602.
2. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Edited by Pizzo, P.A., Poplack, D.G., JB Lippincott Company Philadelphia 1989.
3. ERTEL, I.J.: *Brain Tumors in children*. CANCER 1980; 30: 306-321.
4. KADOTA, R.P., ALLEN, J.B.; HARTMAN, G.A.; SPRUCE, W.E.: *Brain Tumors in children*. J. Pediatr. 1989; 114: 511-519.
5. DUFFNER, P.K.; COHEN, M.E.; MYERS, M.H.; HEISE, H.W.: *Survival of children with brain tumors*. SEER programs 1973-1980.
6. ZELTZER, P.M.; FRIEDMAN, H.S.; NORRIS, D.G.; RAGAB, A.H.: *Criteria and Definitions for Response and Relapse in children with brain tumors*. CANCER 1985; 56: 1824-1826.
7. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI). Estadísticas Básicas 1989. Sección de Oncología de la AEP.
8. NESBIT, M.E.: *Advances and Management of solid tumors in childhood*. CANCER, 1990; 65: 696-702.
9. TOMITA, T.; MC LONE, D.G.; DAS, L.; BRAND, W.N.: *Benign ependymomas of the posterior fossa in childhood*. Pediatr. Neurosci. 1988; 14: 277-285.
10. TOMITA, T.: *Management of craneopharyngomas in children*. Pediatr. Neurosci. 1988; 14: 204-211.
11. EPSTEIN, F.; MC CLEARY, L.: *Intrinsic Brain. Stem tumors of childhood: surgical indications*. J. Neurosurg. 1986; 64: 11-15.
12. NEIDHART, M.K.; BAILEY, C.C.; MICHAELIS, J.: *SIOP/GPO medulloblastoma Trial II-Status Report*, 1988.
13. ALLEN, J.C.: *Childhood brain tumors: Current status of clinical trials in newly diagnosed and recurrent disease*. Pediatr. Clin. North. Am. 1985; 32: 633-651.
14. PIERCE, S.; BARNES, P.; LOEFTLES, J. et al.: *Definite Radiation Therapy in the management of symptomatic patients with optic glioma. Survival and Long-Term Effects*. CANCER 1990; 65: 45-52.
15. DANOFF, B.; COWCHOCK, F.S.; MARGUETTE, C.; MULGREN, L.; KRAMER, S.: *Assessment of the Long Term Effects of Primary radiation Therapy for Brain Tumors in Children*. CANCER 1982; 49: 1580-1586.
16. DIEZ, B.; RICHARD, L.; BUSTAMANTE, M.S., et al.: *International Symposium on Pediatric Neuro-oncology*. Published in Pediatr. Neurosci., 1988; 14: 149-167.
17. DUFFNER, P.; COHEN, M.; THOMAS, P.: *Late effects of treatment on the Intelligence of children with posterior fossa tumors*. CANCER 1983; 51: 233-237.
18. BARAM, T.Z.; VAN EGS, J.; DOWELL, R.E.; CANGIR, A.; PACK, B.; BRUNER, J.M.: *Survival and Neurologic Outcome of Infants with medulloblastoma treated with surgery and MOPP chemotherapy*. CANCER 1987; 60: 173-180.
19. LEVIN, V.A.: *Chemotherapy of primary brain tumors* Neurol. Clin. 1985; 3: 855-866.
20. LEFKOWITZ, I.; PACKER, R.; SIEGEL, K.; SUTTON, L. et al.: *Results of treatment of childhood with Recurrent Medulloblastoma Primitive Neuroectodermal Tumors with Lomustine (CCNU, Cisplatin and Vincristine)* CANCER, 1990; 65: 412-417.
21. BEZANILLA, J.L.; ZORRILLA, J.; MARCOS, F.; VILANOVA, J.; GONZALEZ PRATS, J.M.; NAVAJAS, A.: *Quimioterapia de los Medulloblastomas y Ependimomas de alto grado: Revisión de nuestra casuística*. Bol. S Vasco-Nav. Ped. 1981; 63: 99-108.
22. PENDERGRASS, T.W.; MILSTEIN, J.M.; GEYER, R.J. et al.: *Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors: Experience in 107 children and rationale for preradiation chemotherapy*. J. Clin. Oncol. 1987; 5: 1221-1231.
23. VAN EGS, J.; BARAM, T.Z.; CANGI, A. et al.: *Salvage chemotherapy for recurrent primary brain tumors in children*. J. Pediatr. 1988; 113: 601-606.
24. SEXAUER, C.H.; KHAN, A.; BURGER, P.C.; et al.: *Cisplatin in Recurrent Pediatric Brain Tumors. A POG. Phase II Study*. CANCER 1985; 56: 1497-1501.
25. ALLEN, J.C.; WALKER, R.; LUKS, E.; JENNINGS, M. et al.: *Carboplatin an Recurrent Childhood Brain Tumors*. J. Clin. Oncol. 1987; 5: 459-463.
26. KOVVAR, E.H.; KELLIE, S.J.; HOROWITZ, M.E. et al.: *Pre irradiation Cisplatin and Etoposide in the treatment of High-Risk Medulloblastoma and other Malignant Embryonal Tumors of the Central Nervous System. A Phase II Study*. J. Clin. Oncol. 1990; 8: 330-336.
27. COHEN, B.H.; ZWEIFLER, P.; GOLDWEIN, J.; PACKER, R.: *Hearing effects of CISPLATIN (CDDP) and cranial irradiation in children with*

- brain tumors*. Proceedings of ASCO 1989; 8: 296.
28. ZAIZOV, R.; LURIA, D.; SCHWARTZMYER, S. et al.: *Interleukin-2 activated killer (LAK) cell activity in children with solid tumors*. Proceedings of ASCO, 1989; 8: 309.
29. NIREMBERG, A.; ALLEN, J.; PACKER, R.; BLEYER, A. et al.: *Phase I/II study of IV Recombinant Beta-Interferon (Betaseron<sup>R</sup>) in children with recurrent primary brain tumor*. Proceedings of ASCO, 1989; 8: 305.
30. SCHWARTZ, A.; GHATAK, N.R.: *Malignant Transformation of Benign Cerebellar Astrocytoma*. CANCER 1990; 65: 333-336.