



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



**TUMORES CEREBRALES EN NIÑOS MENORES DE 1 AÑO DE EDAD,
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA
FRANCISCO JAVIER PANTOJA GUILLEN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN
ONCOLOGIA MEDICA PEDIATRICA



MEXICO, D. F.

2001

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TUMORES CEREBRALES EN NIÑOS MENORES DE 1 AÑO DE
EDAD, EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

FRANCISCO JAVIER PANTOJA GUILLÉN

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN

ONCOLOGÍA MÉDICA PEDIÁTRICA

MÉXICO D.F.

2001

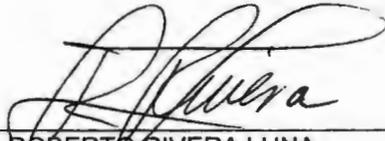
**HOJA DE APROBACIÓN
TUMORES CEREBRALES EN NIÑOS MENORES DE 1 AÑO DE EDAD,
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



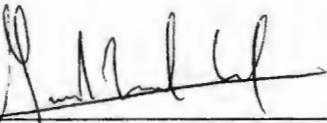
DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. GABRIELA MERCADO CELIS
ASESORA EN METODOLOGÍA Y BIOESTADÍSTICA

Resumen

Antecedentes:

Los pacientes menores de 1 año de edad, con diagnóstico de tumor del sistema nervioso central (SNC), poseen características clínicas, histológicas y de tratamiento únicas. La literatura que se refiere a ellos es limitada, su frecuencia varía de 1.4 a 10% de todos los tumores cerebrales en edad pediátrica. Su sobrevida varía de 7 a 43%, sin embargo la mayor tasa de sobrevida se asocia con el uso de radioterapia, con una mayor probabilidad de serias secuelas cognitivas y endocrinas, sobre el cerebro en desarrollo.

Justificación:

La literatura concerniente a los pacientes menores de 1 año de edad, con tumores del SNC es limitada. Dadas las tendencias actuales de tratamiento, es importante conocer las características de nuestra población para poder ofrecer un mejor abordaje diagnóstico y de tratamiento, y tratar de disminuir las secuelas secundarias sin comprometer la sobrevida.

Objetivo:

Determinar la frecuencia, características clínicas y sobrevida de los pacientes menores de 1 año de edad, con diagnóstico de tumor del SNC, tratados en el INP.

Material y Métodos:

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, no aleatorizado. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes menores de 1 año de edad, con diagnóstico de tumor cerebral, atendidos en el periodo de 1975 a 2000. Se registró género, edad al diagnóstico, diagnóstico, localización del tumor, modalidad de tratamiento, sobrevida, recaídas, secuelas, índice de Karnofsky, causas de defunción. La descripción de los datos se realizó mediante medidas de tendencia central y dispersión y el análisis de sobrevida mediante curvas de Kaplan-Meier, calculando el coeficiente de correlación mediante prueba de Pearson, considerando un valor de significancia $p < 0.05$

Resultados:

Se revisaron 34 casos que cumplieron los criterios de inclusión al estudio, correspondiendo al 3.06% de todos los casos de tumores cerebrales, la edad promedio al diagnóstico fue de 188.94 días, con predominio del sexo masculino (22 pacientes) en proporción de 1.8:1. El diagnóstico más frecuente fue el astrocitoma, seguido de ependimoma y meduloblastoma. La localización de los tumores fue supratentorial en 64.7% de los casos. La localización fue un factor pronóstico favorable para la sobrevida ($p = 0.0183$). El tiempo de evolución previo al diagnóstico fue de 58.6 días, y la mayoría de los pacientes (91.2%) se presentó con hipertensión endocraneana. La resección completa fue posible en 9 pacientes, demostrándose como factor favorable para la sobrevida de los pacientes ($p = 0.0005$) El tratamiento adyuvante fue heterogéneo, 7 pacientes recibieron quimioterapia sola, 5 pacientes radioterapia sola y 2 pacientes quimioterapia y

radioterapia, ninguna de las dos modalidades tuvo significancia pronóstica. La sobrevida global fue de 38.2%, con promedio de 22.7 meses, el 59.9% de los pacientes sobrevivió 2 meses o menos posterior al diagnóstico. En los pacientes en los que se pudo documentar secuelas, éstas fueron principalmente alteraciones psicomotoras, y el índice de Karnofsky en la mayoría de los pacientes fue menor de 80.

Conclusión:

La frecuencia de tumores cerebrales en pacientes menores de 1 año de edad, en el INP es similar a la observada en otras partes del mundo, con una sobrevida global similar. Los factores pronósticos favorables en nuestra población, son la resección completa y la localización supratentorial. Las secuelas son un problema importante para los pacientes sobrevivientes, por lo que se debe enfatizar el manejo multidisciplinario para poder obtener mejores tasas de sobrevida libre de enfermedad con menos secuelas y consecuentemente, con una mejor calidad de vida.

Palabras Clave: Neoplasia, Sistema nervioso central, lactantes, tratamiento

Abstract

Background

Children less than one year of age who have Central Nervous System (CNS) tumors are distinct in regard to clinical presentation and pathological features. The literature about these patients is limited, these tumors account 1.4% to 10% of all brain tumors in pediatric age. Survival is from 7% to 43%, however, the best results are associated with radiation therapy, with higher probability of serious cognitive and endocrine impairment.

Because of modern trends in treatment of these patients, it is important to know the features of the patients treated at the Instituto Nacional de Pediatría (INP), to offer them a better diagnostic and treatment approach.

Objectives

To determine the incidence, clinical features and survival of children less than one year of age with CNS tumors, treated at the INP.

Methods

During the period 1975 through 2000, 34 children under the age of one with CNS tumors, were treated at the INP. The medical records were reviewed for age at the onset, gender, tumor location, treatment delivered, survival, relapse, late effects and Karnofsky performance. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival rates; correlation coefficient was calculated by Pearson's test, with a significance value of $p < 0.05$.

Results

Thirty four patients less than one year of age, with CNS tumors were treated at the INP from 1975 through 2000, they represent 3.06% of all patients with brain tumors. The mean age at the onset was 188.94 days, there were 22 boys and 12 girls (ratio 1.8:1). The most frequent tumor type was astrocytoma, followed by ependymoma and medulloblastoma. The tumor location was supratentorial in 64.7% of the patients, and it was a favorable prognostic factor for survival ($p = 0.0138$). The average of time between the onset of the symptoms and the diagnosis was 58.6 days, and 91.2% of the patients had signs of intracranial hypertension. Complete resection was possible in 9 patients, being a favorable factor for survival ($p = 0.0005$). Adjuvant treatment was heterogeneous, 7 patients received chemotherapy alone, 5 patients received radiotherapy alone, and 2 patients received chemotherapy plus radiotherapy; neither chemotherapy or radiotherapy had prognostic significance. Overall survival was 38.2%, with a mean of 22.7 months; 59.9% of patients died in two months or less after the diagnosis. Karnofsky performance was 80 or less in most cases.

Conclusion

The incidence of CNS tumors in children less than one year of age at the INP, is similar to the incidence reported in other centers, with similar overall survival. The favorable prognostic factors in our patients are complete resection and supratentorial location. The late effects are an important problem for the survivors. Multidisciplinary approach must be emphasized to obtain better survival rates and a better quality of life for these patients.

Key words: Neoplasia, Central nervous system, infants, treatment

Introducción

En los últimos 20 años se han realizado avances substanciales en el tratamiento de los tumores cerebrales, sin embargo, los pacientes menores de 1 año de edad, siguen siendo un problema de especial atención, ya que éstos tienen propiedades únicas que los distinguen de los pacientes mayores¹. Las neoplasias cerebrales ocupan el segundo lugar en ésta edad, sólo después del neuroblastoma². Aunque la literatura que se refiere a éstos pacientes es limitada, el porcentaje de éstos entre todos los niños con tumores cerebrales, varía de 1.4 a 10%^{1,3,4}. El hecho de que éstos pacientes tengan características distintivas considerando su histopatología y tratamiento, les confiere un peor pronóstico que el de los pacientes mayores⁵.

Características clínicas:

Al momento del diagnóstico, la mayoría de los tumores cerebrales en pacientes menores de 1 año de edad, son bastante grandes. Lo anterior refleja la biología del comportamiento de éstos, debido principalmente al retraso en el diagnóstico, lo cual ocurre por la capacidad del cráneo infantil para expandirse y acomodar la creciente presión intracraneana secundaria a los tumores. Esto enmascara a su vez los signos y síntomas asociados a la lesión en sí, además de que los propios síntomas y signos en el lactante pueden ser bastante inespecíficos^{1,4}.

Los signos y síntomas de presentación más comunes son el aumento de la circunferencia cefálica (32%) y vómitos (34%), secundarios a la hipertensión endocraneana^{2,3,5}. La duración entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es variable, Jooma et al.⁴ reportan una duración mayor para los tumores con localización en línea media supratentorial (14 semanas en promedio), comparado con 8-9 semanas de los supratentoriales hemisféricos e infratentoriales. Los pacientes con tumores supratentoriales pueden tener presentación con signos neurológicos focales, hemiparesia y convulsiones. Los que tienen tumores en la línea media se asocian con detención del crecimiento, endocrinopatías y alteraciones visuales. Una presentación característica en el niño con tumor hipotalámico es el síndrome diencefálico, que consiste en detención del crecimiento, a pesar de una buena ingesta de alimentos^{1,4}. Los pacientes con tumores de fosa posterior se presentan con hipertensión endocraneana, así como ataxia, aunque ésta última puede ser difícil de identificar¹. Ocasionalmente, algunos pacientes pueden presentarse inicialmente con deterioro neurológico catastrófico como resultado de hemorragia dentro de un tumor previamente no sospechado o diagnosticado¹.

Localización e histología:

Los tumores intracraneanos de los lactantes difieren en la distribución anatómica y en algunas características morfológicas de los que se presentan en edad mayores⁴. Tales diferencias y especialmente el gran tamaño que la mayoría de los tumores muestran al diagnóstico han sugerido que muchos de ellos pueden ser congénitos^{4,6}. La mayoría de éstos tumores tiene localización supratentorial (71%)², en contraste con los pacientes mayores de 1 año, en los cuales la

localización es de predominio infratentorial. Asai et al.², reporta un diámetro promedio de 4.6 cm y un rango de hasta 16 cm, lo cual refleja lo anteriormente mencionado con relación a la biología y presentación de los mismos.

La localización de los tumores es importante considerando el pronóstico, pues los pacientes con tumores supratentoriales evolucionan mejor que los pacientes con tumores infratentoriales¹.

La histología de los tumores también juega un papel preponderante en su comportamiento. El tipo histológico principalmente involucrado son los tumores de origen neuroectodérmico. Entre éstos, los astrocitomas de bajo grado y los tumores neuroectodérmicos primitivos ocupan los primeros lugares^{1,2,4,7}. Joorna et al.⁴, reporta 89% de tumores de origen neuroectodérmico, siendo 31% astrocitomas, 20% meduloblastomas y 17.5% ependimomas.

Tratamiento y pronóstico:

La piedra angular del tratamiento es la cirugía para establecer el diagnóstico y disminuir la carga tumoral⁸. Para tumores seleccionados, situados en localizaciones profundas del cerebro (puente y tallo), la biopsia por esterotaxia establece el diagnóstico histológico; sin embargo en la mayoría de los tumores se debe realizar un intento de resección completa, dado que el pronóstico en varios tipos de tumores depende de la extensión de la enfermedad residual⁸.

Con el reconocimiento de los riesgos de la aplicación de radioterapia al cerebro en desarrollo, es ahora casi una norma diferir la irradiación en edades menores de 3 años, esto con el uso cada vez mayor de quimioterapia adyuvante⁸. De hecho, la quimioterapia adyuvante ha asumido un papel preponderante sobre la radioterapia en éstos pacientes⁸. Horowitz et al.⁷, demostró la eficacia de la quimioterapia para evitar la progresión de la enfermedad hasta por 7 meses o más en 8 pacientes, en un estudio que incluyó 12 pacientes cuyas edades variaron de 7 a 27 meses, lo cual permitió el retraso de la aplicación de la radioterapia y menor toxicidad. En otro estudio, se encontraron respuestas completas o parciales en 39 de 102 pacientes con el uso de quimioterapia adyuvante⁹.

La sobrevida de éstos pacientes es significativamente peor que en niños mayores; las tasas de sobrevida libre de enfermedad se reportan de 39% a 2 años⁹, aunque otros estudios refieren un promedio de 27 meses, con un aumento a 43% a 5 años en pacientes irradiados, pero con graves déficits cognitivos a largo plazo⁴. Tomita et al.³, reporta resultados similares. En otro estudio en pacientes con ependimomas, se encontraron diferencias en la sobrevida a 5 años, siendo de 7% en menores de 23 meses y 63.3% en mayores de ésta edad, atribuyéndose al tiempo de retraso en la aplicación de radioterapia¹⁰.

Secuelas:

Aunque el tratamiento con radioterapia en niños menores se asocia a la curación en uno de cada 3 niños, desafortunadamente la calidad de vida para muchos sobrevivientes no es buena¹¹. Los lactantes tienen un riesgo substancial de

neurotoxicidad relacionada con el tratamiento, e incluye efectos adversos en la función intelectual y endocrina, retraso del crecimiento, así como el desarrollo de leucoencefalopatía^{1,9}. Por todo lo anterior, éstos pacientes requieren un manejo multidisciplinario y un seguimiento estrecho, así como el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos que incrementen la sobrevida y disminuyan los efectos adversos del tratamiento.

Justificación

Los pacientes menores de 1 año de edad, con diagnóstico de tumor del SNC, poseen características únicas, y plantean un problema médico y moral únicos. Su sobrevida en diversas series varía de 7 a 43%, sin embargo la mayor sobrevida se asocia al uso de radioterapia, con importantes secuelas cognitivas y endocrinas, y subsecuentemente, una mala calidad de vida en los sobrevivientes.

En el INP se desconoce la evolución de éste tipo de pacientes y su sobrevida, así como las secuelas de los mismos y su estado actual. Dadas las tendencias actuales de tratamiento y de que la mayoría de éstos pacientes fue tratado en su momento con radioterapia, es importante conocer su evolución y las características de nuestra población, y tratar de encontrar factores pronósticos para éste grupo de pacientes, que nos permitan un mejor abordaje terapéutico con base en el riesgo de los mismos, así como prever complicaciones y disminuir las secuelas secundarias al tratamiento.

Objetivos

1. Determinar la frecuencia y tipo de tumores cerebrales en pacientes menores de 1 año de edad, tratados en el INP, de 1975 a 2000.
2. Determinar la sobrevida de éstos pacientes.
3. Determinar la frecuencia de secuelas y tipo de las mismas, secundarias a la enfermedad y tratamiento.
4. Determinar el impacto en el pronóstico de éstos pacientes, de la resección quirúrgica y de la localización del tumor.

Hipótesis

1. La resección completa del tumor es un factor pronóstico favorable en los tumores del SNC en pacientes menores de 1 año de edad.
2. La localización supratentorial es un factor pronóstico favorable en los tumores del SNC en pacientes menores de 1 año de edad.
3. Existe una mayor frecuencia de secuelas en pacientes que recibieron radioterapia.

Material y Métodos

Diseño: estudio retrospectivo, descriptivo, no aleatorizado.

Población: pacientes menores de 1 año de edad, con diagnóstico de tumor del SNC, tratado en el INP.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes menores de 1 año de edad, con diagnóstico histopatológico de tumor del SNC.
2. De cualquier género.
3. Atendido en el INP en el periodo comprendido entre 1975 y 2000.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con neoplasias no primarias del SNC

Descripción del método: se revisaron los expedientes de todos los pacientes menores de 1 año de edad, atendidos en el INP con diagnóstico de tumor cerebral, de 1975 a 2000, recolectándose la información siguiente: género, edad al diagnóstico, edad en la última consulta o al fallecimiento, diagnóstico, localización del tumor, peso y talla al diagnóstico con sus respectivas percentilas de acuerdo a la edad, perímetro cefálico en centímetros al diagnóstico, percentila del perímetro cefálico de acuerdo a la edad, presencia de hipertensión endocraneana, presencia de crisis convulsivas, resección, complicaciones quirúrgicas, modalidades de tratamiento, recaída, edad al momento de la recaída, índice de Karnofsky en la última consulta, secuelas, sobrevida y causas de defunción. Posteriormente se analizaron los datos por medio de programa estadístico SPSS, con computadora personal.

Definiciones operacionales:

1. Localización del tumor: se refiere a supratentorial e infratentorial.
2. Resección: se refiere al reporte del neurocirujano sobre si la resección fue completa o incompleta desde el punto de vista macroscópico.
3. Complicaciones quirúrgicas: cualquier complicación sucedida durante el tiempo operatorio.
4. Tratamiento: se refiere a la modalidad de tratamiento recibida, aparte de la cirugía, como la quimioterapia y la radioterapia; en el caso de la quimioterapia se anotaron los esquemas utilizados, y en el de la radioterapia se anotaron las dosis respectivas en Grays (Gy) y campos .
5. Recaída: presencia de actividad de la enfermedad, después de considerarse su ausencia total durante o después del tratamiento.
6. Índice de Karnofsky: escala utilizada para evaluar el estado funcional de los pacientes con cáncer, se basa en un índice de 100 puntos, con las siguientes categorías generales: de 71 a 100 puntos, el paciente lleva una actividad normal, no necesita cuidados especiales; de 41 a 70 puntos, el paciente es incapaz de realizar trabajos, vive en casa y realiza la mayor parte de sus cuidados personales, y puede requerir asistencia en forma variable; menos de 40 puntos, el paciente es incapaz de cuidarse a si mismo, requiere cuidados hospitalarios o equivalentes, con enfermedad rápidamente progresiva.
7. Secuelas: alteraciones funcionales relacionadas con la enfermedad primaria o con el tratamiento.
8. Sobrevida: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento del paciente o su último seguimiento.
9. Estado: se refiere a si el paciente se encuentra vivo o ha fallecido, con o sin enfermedad tumoral, o si se desconoce su evolución por pérdida del seguimiento.

Formato de recolección de datos: Ver anexo 1.

Análisis estadístico

Se analizó la información a través de una base de datos elaborada en el paquete estadístico SPSS versión 9.0. Se efectuó la descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedios y desviaciones estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana o mediante Mediana (Min-Max), para variables numéricas con distribución sesgada y/o porcentajes para variables categóricas. Se efectuó comparación de las variables de impacto entre grupos mediante prueba de t de student o U de Mann-Whitney. Se realizó análisis de sobrevida global mediante la curva de Kaplan-Meier. Se calculó el coeficiente de correlación mediante la prueba de Pearson o de Spearman. Se consideró un valor de significancia $p < 0.05$.

Resultados

De Enero de 1975 a Julio de 2000 se atendieron en el Instituto Nacional de Pediatría un total de 1109 pacientes con diagnóstico de neoplasia primaria del Sistema Nervioso Central, de éstos 34 (3,06%) correspondieron a pacientes menores de un año de edad.

La edad promedio al diagnóstico fue de 188.94 días (DE ± 126.78), con un rango de 4 a 345 días, el 52.9% (18) de los pacientes era mayor de 6 meses al diagnóstico (Figura 1); con predominio del sexo masculino sobre el femenino (22 [64.7%] versus 12 [35.3%], proporción de 1.8:1)(Figura 2).

El tiempo de evolución promedio fue de 58.68 días (DE ± 62.76), con un rango de 2 a 270 días, de ellos, los de localización infratentorial tuvieron una evolución promedio de 80.8 días, y los supratentoriales, un promedio de 46.5 días. Ocho pacientes (23.5%) presentaron crisis convulsivas previas al diagnóstico; la mayoría de los pacientes presentó datos clínicos de hipertensión endocraneana (31 pacientes, 91.2%). El perímetro cefálico al diagnóstico tuvo un promedio de 46.85 cm (DE ± 3.87), con un rango de 35.5 a 52 cm; el 61.8% (21 pacientes) tuvo una percentila para el perímetro cefálico de 97 o más. El 29.4% (10) de los pacientes tenía un peso en, o por debajo de la percentila 3 para la edad, aunque el 58.8% tenía una talla entre las percentilas 25 y 50.

El diagnóstico más frecuente fue el Astrocitoma de bajo grado en 8 pacientes (23.5%); 3 casos (8.8%) no tuvieron diagnóstico histopatológico. En éstos últimos el diagnóstico fue realizado por estudios de imagen exclusivamente, y fueron los pacientes 2 y 22 con tumores de línea media supratentoriales, y el paciente 24 con un tumor infratentorial (Tabla 1).

Tabla 1. DIAGNOSTICOS

	Número	Porcentaje
ASTROCITOMA DE BAJO GRADO	8	23.5
EPENDIMOMA	6	17.7
TNEP	6	17.7
GERMINAL	4	11.8
PAPILOMA DE PLEXOS COROIDES	3	8.8
SIN DIAGNÓSTICO	3	8.8
ASTROCITOMA ANAPLASICO	2	5.9
HEMANGIOBLASTOMA	1	2.9
CARCINOMA DE PLEXOS COROIDES	1	2.9
Total	34	100.0

La localización de los tumores fue de predominio supratentorial con 22 casos (64.7%) versus 12 casos infratentoriales (35.3%) (Figura 3). La resección fue completa en 9 pacientes (26.5%), incompleta en 22 (64.7%) y no se realizó en los tres casos mencionados sin diagnóstico (8.8%) (Figura 4). El 38.2% (13) de los 34 pacientes tuvo complicaciones quirúrgicas, siendo la mayoría de ellas debida a hemorragia durante el transoperatorio (Figura 5).

De los 31 pacientes con diagnóstico histopatológico, 7 recibieron solo quimioterapia, 5 recibieron solo radioterapia, y 2 recibieron radioterapia más quimioterapia. Las dosis de radioterapia variaron de 18 a 45 Grays, sólo un paciente con diagnóstico de ependimoma (paciente no. 30) recibió radioterapia a cráneo y neuroeje, los demás estuvieron limitados a cráneo. Los esquemas de quimioterapia se observan en la Tabla 2.

Tabla 2. QUIMIOTERAPIA

	Frecuencia	Porcentaje
Sin quimioterapia	27	79.4
MOPP	2	5.9
CCNU	1	2.9
CCNU + PDN + Proc + IT	1	2.9
CDDP + VM26	1	2.9
Vcr + CCNU + BCNUIT	1	2.9
Vcr + Amd	1	2.9
Total	34	100.0

MOPP: Mostaza nitrogenada, Vincristina, Prednisona, Procarbazina. CCNU: Lomustina. PDN: Prednisona. Proc: Procarbazina. VM26: Tenipósido. CDDP: Cisplatino. BCNU: Carmustina. Amd: Actinomicina D. IT: Intratecal

De todos los pacientes, 2 recayeron (pacientes 14 y 16), el primero con un adenocarcinoma de plexos coroides, un año después del diagnóstico y con una resección de 95% y haber recibido quimioterapia con CCNU, procarbazina y prednisona más terapia intratecal con metotrexate e hidrocortisona. Este paciente recibió 40 Grays a cráneo al momento de la recaída con una sobrevida de 115 meses posterior al diagnóstico, el cual está vivo en el momento actual y tiene como secuela crisis convulsivas. El segundo paciente tenía un astrocitoma fibrilar diencefálico, al cual se le realizó una resección del 50% al diagnóstico, recibiendo radioterapia a cráneo de 36 Grays, recayendo 15 meses después, realizándose nueva resección de 50% del tumor recidivante y falleciendo por complicaciones posteriores a ésta cirugía.

De los 34 pacientes 12 están vivos sin enfermedad (35.3%), 17 fallecieron con enfermedad (50%), 1 abandonó sin enfermedad (2.9%) y 4 abandonaron con enfermedad (11.8%) (Tabla 3). La sobrevida global fue de 38.2% con promedio de 22.74 meses (DE \pm 41.93), con un rango de 0 meses a 176 meses (Figura

6). El 59.9% (19 pacientes) sobrevivió 2 meses o menos posterior al diagnóstico.

Tabla 3. ESTADO ACTUAL

	Número	Porcentaje
MUERTO CON ENFERMEDAD	17	50.0
VIVO SIN ENFERMEDAD	12	35.3
ABANDONO CON ENFERMEDAD	4	11.8
ABANDONDO SIN ENFERMEDAD	1	2.9
Total	34	100.0

Las causas de defunción fueron principalmente por hipertensión endocraneana con 6 pacientes(17.6%) (Tabla 4).

Tabla 4. CAUSAS DE DEFUNCION

No	Número	Porcentaje
No	17	50
Hipertensión endocraneana	6	17.6
Hemorragia del Lecho Tumoral	4	11.8
Sepsis	3	8.8
Bronconeumonía	1	2.9
Hemorragia Pulmonar	1	2.9
Insuficiencia Renal	1	2.9
Hipertensión endocraneana + Sangrado de tubo digestivo	1	2.9
Total	34	100.0

Las complicaciones tardías que se documentaron en los pacientes sobrevivientes, fueron principalmente higromas (7 pacientes) y un paciente (número 13) con osteomielitis en parietal derecho en la zona de la cirugía (Figura 7). Las secuelas encontradas en 12 pacientes fueron 6 con retraso psicomotor, 1 con visión disminuida, 1 con crisis convulsivas, 2 con retraso psicomotor + crisis convulsivas, 1 con talla baja + visión disminuida, y 1 con retraso psicomotor + visión disminuida + crisis convulsivas. El índice de Karnofsky fue de 100 sólo en 4 pacientes, el paciente número 3 con diagnóstico de teratoma maduro resecado completamente, los pacientes número 6 y 9 con diagnóstico de papiloma de plexos coroides, ambos resecados completamente y el paciente número 11 con diagnóstico de hemangioblastoma, el cual también fue resecado completamente. Todos los demás pacientes (30) tuvieron un índice menor de 80.

El diagnóstico no tuvo impacto sobre la sobrevida de los pacientes ($p = 0.3188$), sin embargo es de notarse que los pacientes con papiloma de plexos coroides tuvieron una sobrevida de 100%. La localización supratentorial se encontró como un factor estadísticamente significativo ($p = 0.0138$) para una

sobrevida mayor en comparación con los pacientes con tumores de localización infratentorial (Figura 8).

Los pacientes con edad mayor de 6 meses tuvieron una mejor sobrevida que los pacientes menores de 6 meses, sin embargo no se encontró una diferencia significativa ($p = 0.9318$) (Figura 9). Por el contrario la resección quirúrgica demostró ser un factor importante para la sobrevida, ya que los pacientes con resección completa tuvieron una sobrevida de 100%, en comparación con los que tuvieron resección incompleta y/o en los que no se realizó resección, con una $p = 0.0005$ (Figura 10).

Respecto a la radioterapia, los pacientes que la recibieron tuvieron una sobrevida mayor que los que no la recibieron, sin embargo, la diferencia estadística no fue significativa ($p = 0.2817$) (Figura 11). También los pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron una sobrevida mayor, sin embargo, nuevamente no hubo una diferencia significativa ($p = 0.2209$) (Figura 12).

Figura 1. Edad al diagnóstico

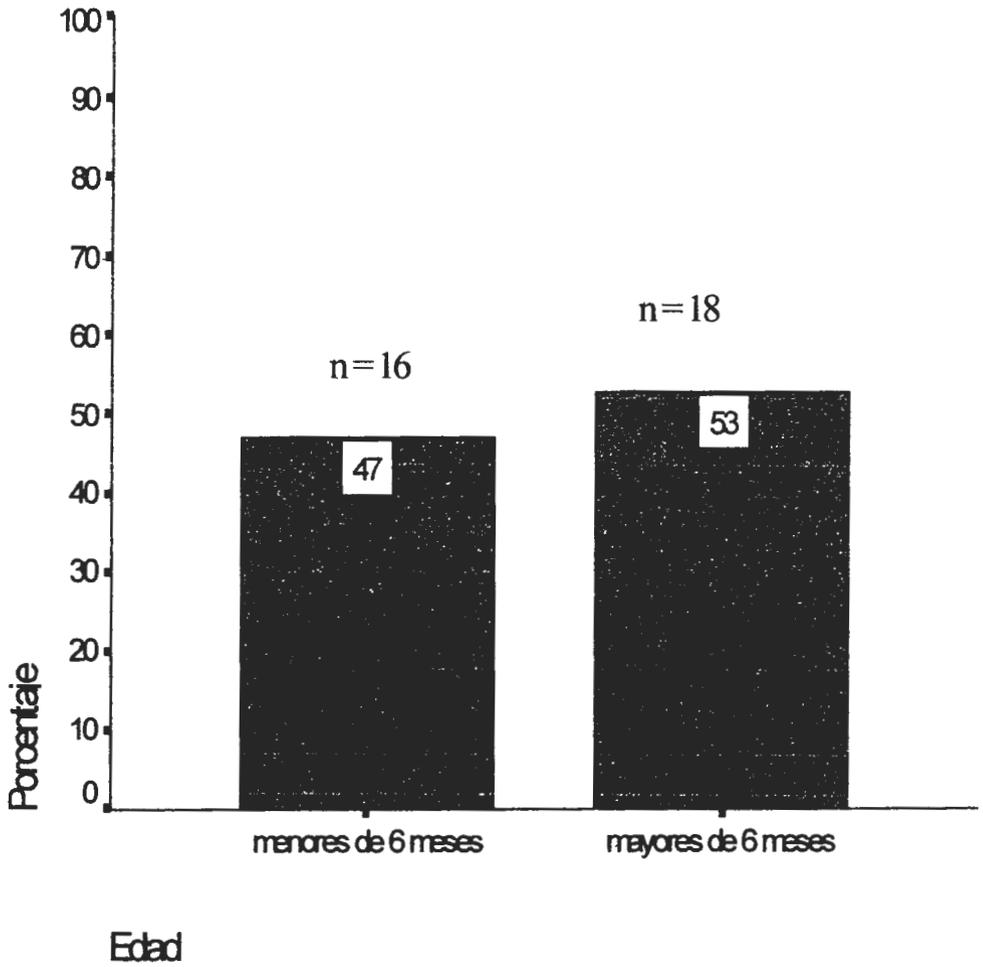


Figura 2. Distribución por sexo

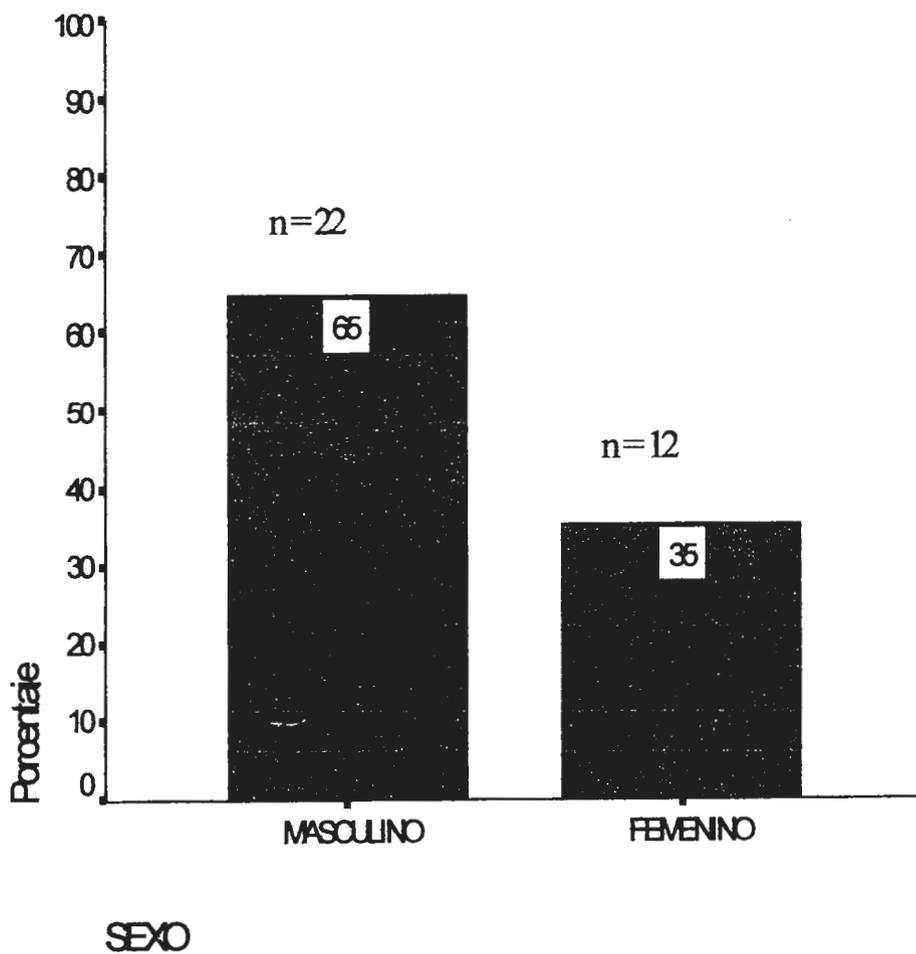


Figura 3. Localización

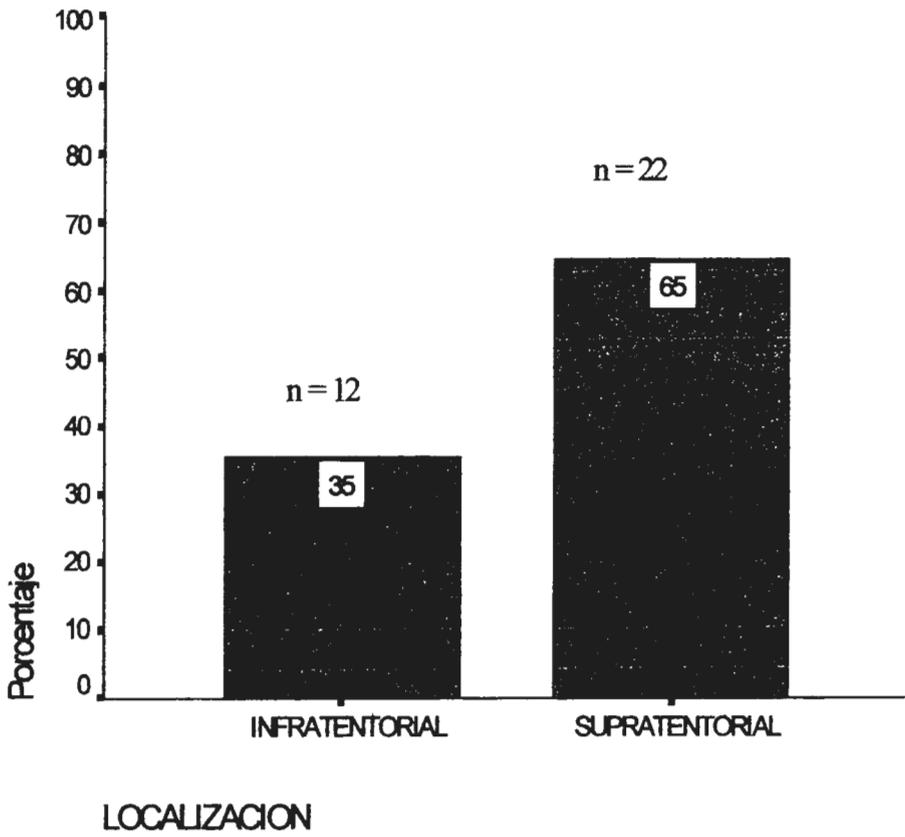


Figura 4. Resección

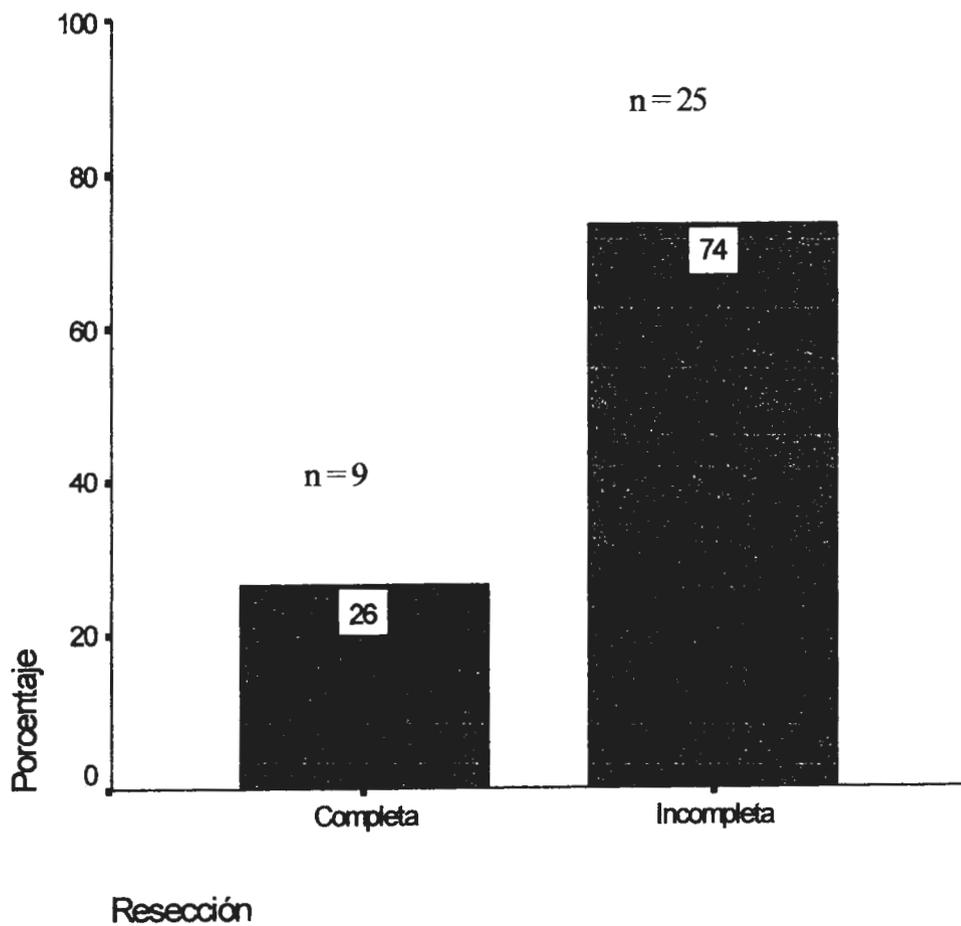


Figura 5. Complicaciones quirúrgicas

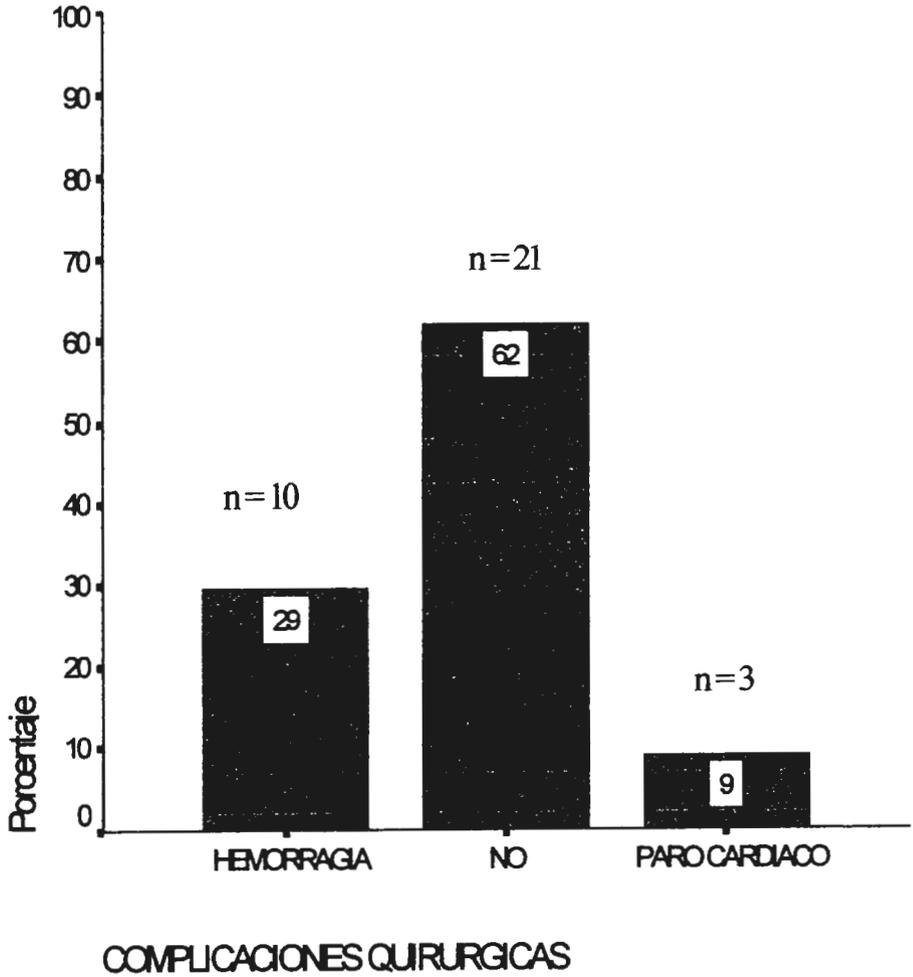


Figura 6. Sobrevida global

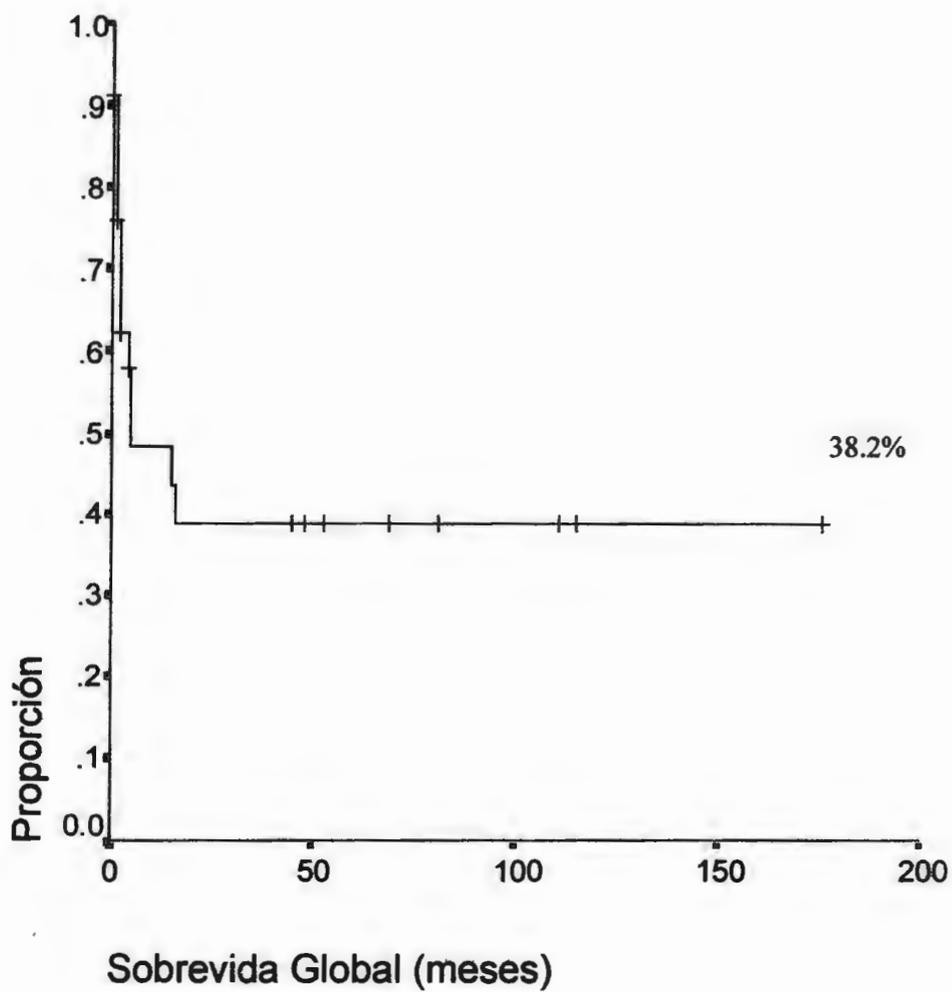


Figura 7. Complicaciones tardías

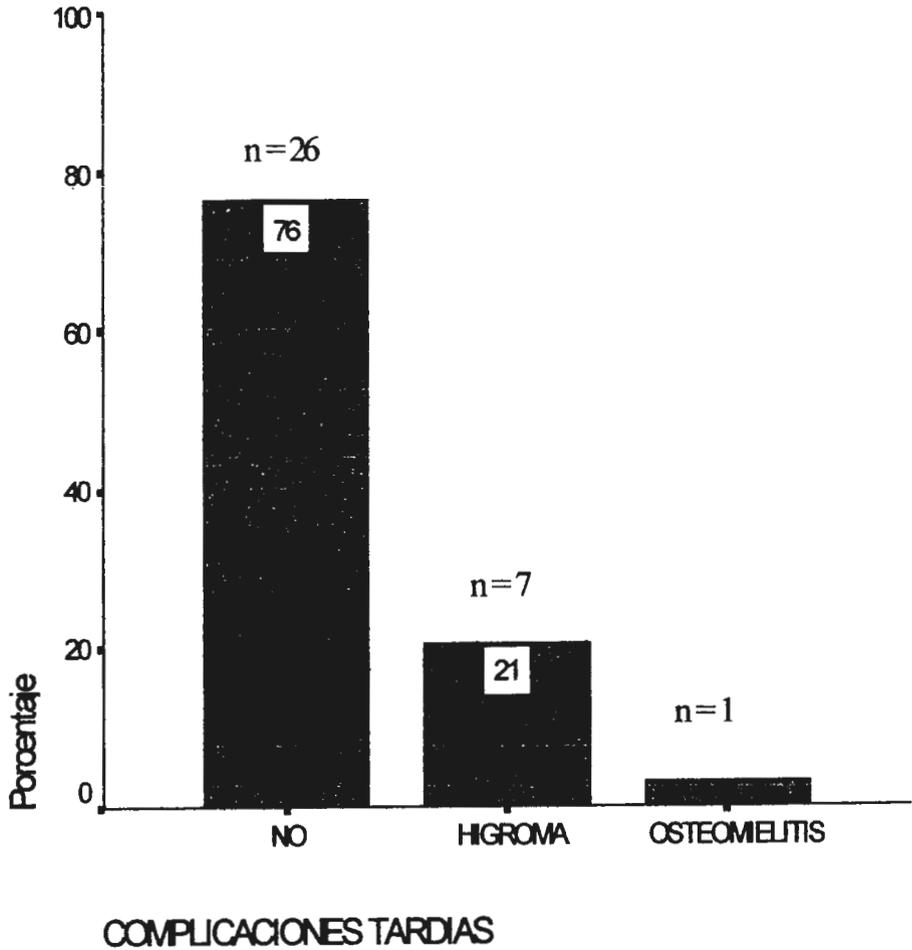


Figura 8. Sobrevida en función de la localización

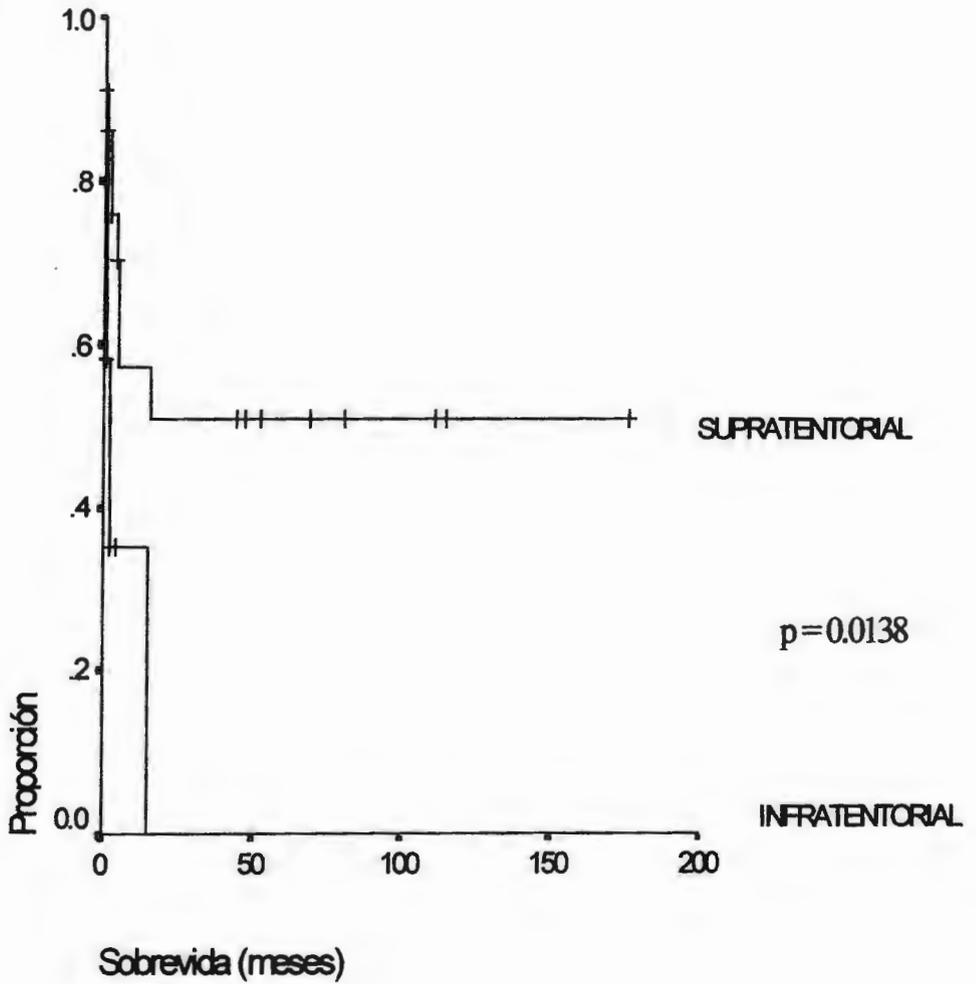


Figura 9. Sobrevida en función de la edad

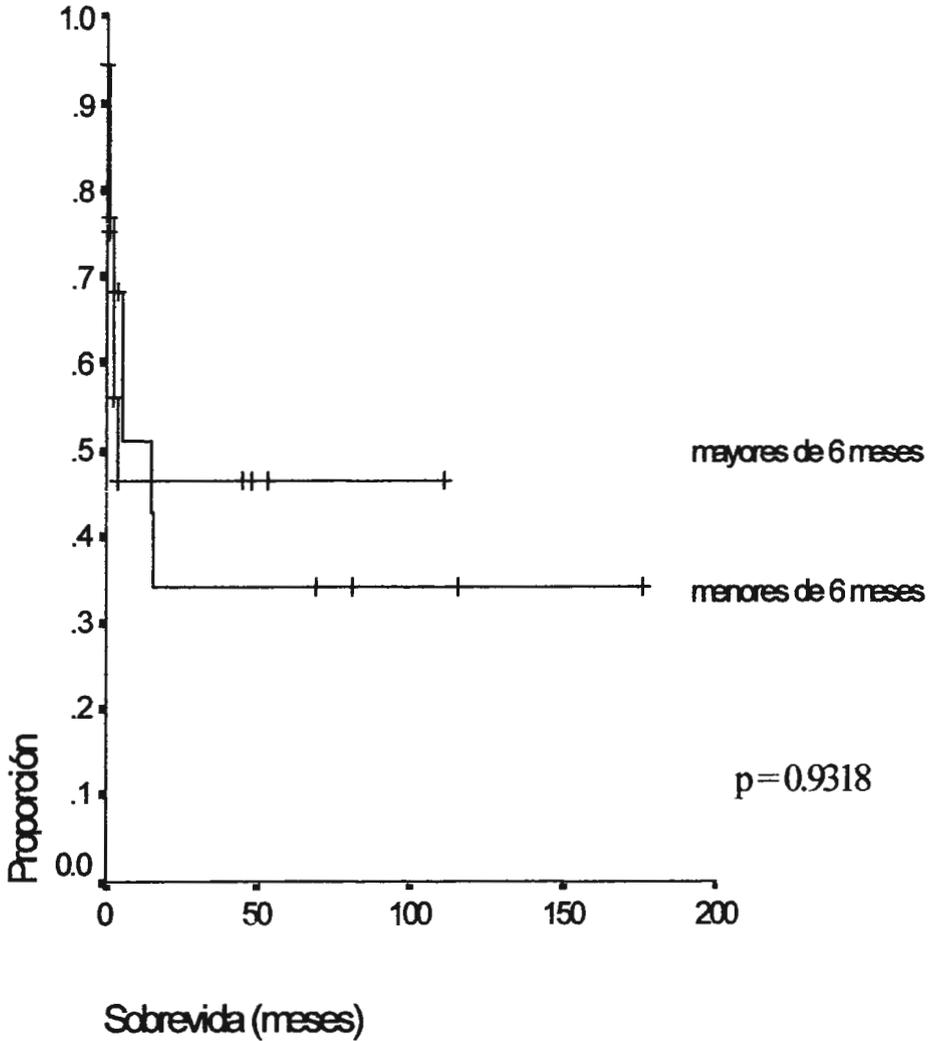


Figura 10. Sobrevida en función de la resección

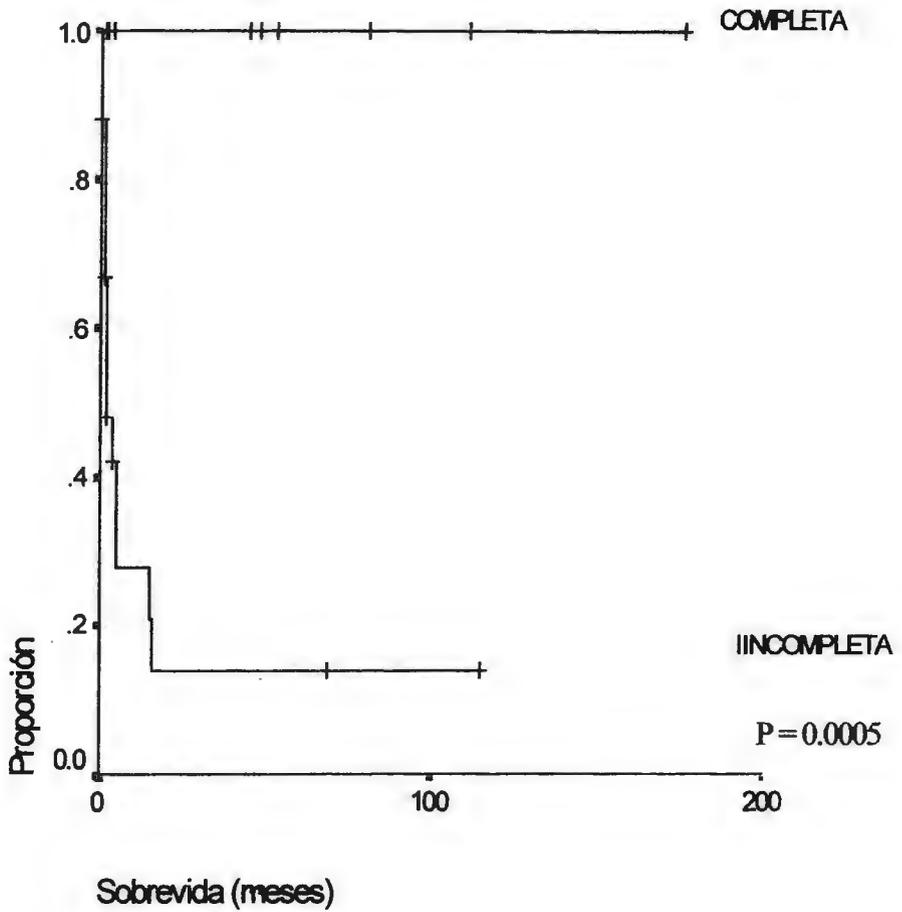


Figura 11. Sobrevida en función de la radioterapia

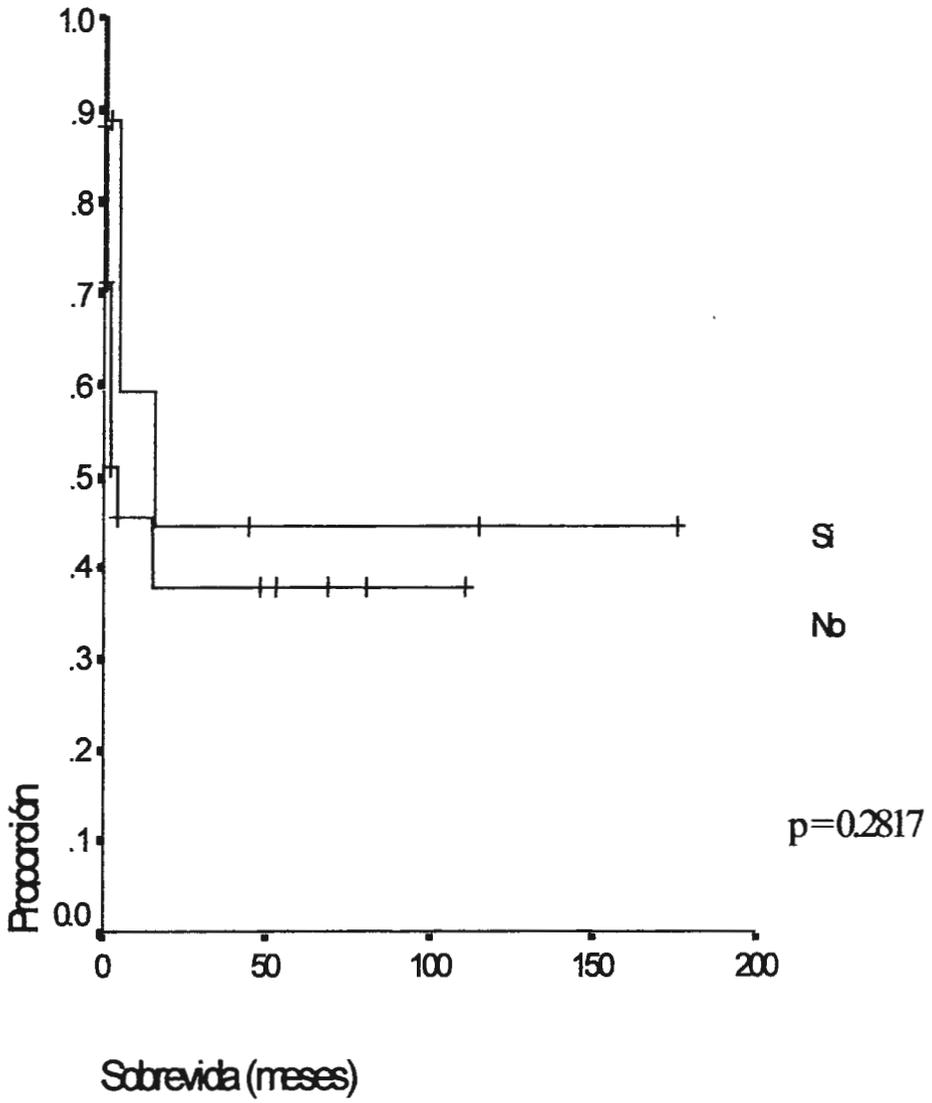
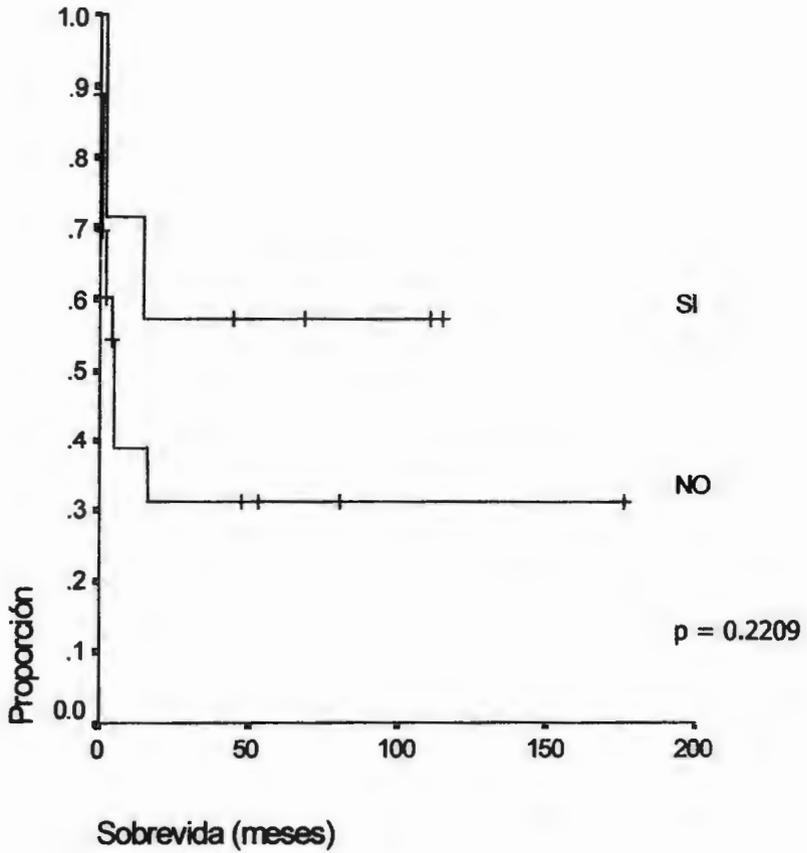


Figura 12. Sobrevida en función de la quimioterapia



Discusión

Los tumores del sistema nervioso central (SNC), constituyen el grupo más frecuente de neoplasias sólidas en pediatría, y son el segundo lugar en incidencia, sólo después de la leucemia⁸. Aunque la tasa de mortalidad de éstos tumores sobrepasa la de otros tumores, los recientes avances diagnósticos y terapéuticos, han facilitado la detección temprana y mejorado el tratamiento, incrementando el porcentaje de pacientes que sobreviven hasta la vida adulta⁸. A pesar de lo anterior la sobrevivencia de los pacientes menores de 1 año, es mucho peor que la de niños mayores, ya que aquellos tienen un riesgo mayor de morbilidad al tratamiento⁹.

En éste estudio, se presenta la experiencia de 25 años del Instituto Nacional de Pediatría, encontrándose un total de 3.06% de casos de tumores cerebrales en niños menores de 1 año de edad. Esta cifra es similar a la reportada en otros centros⁴, las cuales varían de 1.4 a 8.5%.

El predominio del sexo masculino sobre el femenino con una proporción de 1.8:1, es lo que ocurre en general en los padecimientos neoplásicos de la infancia¹, Jooma⁴ reporta una proporción de 1:1.

En nuestro estudio, el diagnóstico más frecuente fue el de astrocitoma (23.5%) de bajo grado, seguido del ependimoma, lo cual es diferente con relación a otras series, ya que generalmente se considera que la primera causa son los tumores de origen neuroectodérmico, hasta en 89% de los casos^{4,5,13}. La excepción en éstos reportes es Asai², quien en una serie de 41 pacientes menores de un año, reporta 41% de astrocitomas. No existe una explicación para tal diferencia.

Los tumores intracraneales en pacientes menores de 1 año de edad, difieren en su localización en comparación con niños mayores, ya que en los primeros se presenta predominantemente en situación supratentorial (60%)^{2,4,5,13}. La localización de los tumores en nuestra población es similar (64.7%).

La duración entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue variable, con un rango muy amplio, de 2 a 270 días con promedio de 58 días, aunque esto concuerda con otros estudios², el tiempo prolongado en uno de los casos se debió a diagnóstico erróneo de hidrocefalia congénita, diagnosticándose tiempo después por estudio de imagen un tumor de fosa posterior, del cual no se obtuvo diagnóstico histopatológico. El tiempo de evolución también se relaciona con el diagnóstico tardío en muchos estudios, ya que el cráneo en éstos pacientes y la plasticidad cerebral causan signos y síntomas inespecíficos en la mayoría de los pacientes^{3,13}. En cuanto a la localización, el promedio de tiempo de evolución fue mayor en los pacientes con tumores infratentoriales en comparación con la localización supratentorial, cuando se

esperaría lo contrario, dado que el compartimento infratentorial es un espacio más reducido y por tanto es más factible esperar trastornos y síntomas en forma más precoz, como se ha observado en otras series^{3,4}.

La localización de los tumores demostró ser un factor importante para la sobrevida de los pacientes, ya que los supratentoriales tuvieron un promedio de 33.7 meses de sobrevida, en comparación con infratentoriales que tuvieron sólo 2.58 meses de sobrevida. Esto también ha sido reportado por otros autores⁴, y está relacionado con varios factores, entre ellos, la posibilidad de resección completa es mayor, ya que quirúrgicamente son más accesibles; también está relacionado con el tipo histológico, dado que los pacientes con papilomas de los plexos coroides tuvieron una resección completa y sobrevida del 100%.

Las principales manifestaciones clínicas fueron el aumento de la presión intracraneana en prácticamente todos los pacientes, con aumento del perímetro cefálico, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura^{2,3,5}, ya que como se ha mencionado el cráneo del lactante tiene la capacidad de acomodar una presión que va en aumento en forma constante. El número de pacientes (23.5%) que presentó crisis convulsivas, es similar a la frecuencia observada en la edad pediátrica y en adultos con tumores del SNC⁴.

La modalidad de tratamiento afectó la sobrevida, específicamente con relación a la resección, ya que los pacientes con resección total (26.5%) tuvieron una sobrevida del 100%, ésto ha sido demostrado en otros estudios^{4,9}. Respecto a la radioterapia y la quimioterapia, en ambos casos se encontró una mejor sobrevida en los pacientes que la recibieron, sin embargo éstas diferencias no fueron significativas, lo cual podría ser debido al reducido número de pacientes, además de que los esquemas de quimioterapia fueron muy heterogéneos y las dosis de radioterapia también fueron muy variables, por lo que, aunque sugieren una mejoría en la sobrevida, no se deben tomar como determinantes pronósticos en nuestro estudio.

Un bajo número de pacientes recayeron (2 pacientes), sin embargo, esto fue debido a que la mayoría de los pacientes fallecieron con enfermedad, y en un periodo de tiempo relativamente corto (59.9% falleció en 2 meses o menos), y de los sobrevivientes 9 tuvieron resección completa lo cual explica su buena evolución.

Un número significativo de pacientes (12) se encontraron con secuelas, la mayoría de ellos con déficits intelectuales y visuales, lo cual concuerda con lo reportado en otros estudios⁴, ésto habitualmente se atribuye a efectos

secundarios del tratamiento, especialmente a la radioterapia^{2,5,14}, sin embargo, también debe considerarse el volumen tumoral y la hidrocefalia secundaria a éste. En nuestro estudio, debido al número pequeño de pacientes que recibieron radioterapia, no es posible establecer una relación causal entre ésta y la presencia de secuelas. El índice de Karnofsky se encontró bajo en la mayoría de los pacientes, lo cual refleja en forma indirecta la calidad de vida de éstos pacientes, sin embargo éstos pacientes requieren una evaluación más cuidadosa de su calidad de vida, ya que no se aplicaron pruebas de habilidades y cognitivas.

La radioterapia es probablemente el tratamiento más efectivo para éstos tumores, y la respuesta es lineal con relación a dosis de 10,000 cGy o más, sin embargo, tiene efectos devastadores sobre el SNC. La radionecrosis comienza a aparecer en el cerebro normal a dosis de 5500 a 6000 cGy, y severos efectos neuropsicológicos son vistos a dosis menores, especialmente en niños pequeños. De hecho, virtualmente todos los pacientes menores de 2 años son dañados severamente con dosis menores de 2000 cGy (muy por debajo de la dosis necesaria para afectar al tumor)⁵. Los pacientes en ésta serie fueron tratados de acuerdo al momento de su diagnóstico, motivo por el cual 9 de ellos recibieron radioterapia (hasta 1987). Con el reconocimiento cada vez mayor de los riesgos de la radioterapia es ahora casi una regla diferir la irradiación en niños menores de 3 años, utilizando en vez de ello quimioterapia posoperatoria, la cual se reporta en algunos estudios con buenos resultados^{7,8,9,15}.

La sobrevida obtenida en nuestro Instituto es similar a la reportada en otras series, Tomita³ reporta 41%, Finlay¹⁶ 45% y Raimondi¹⁷ 46%⁵.

Conclusiones:

Los niños menores de 1 año de edad, con tumores del SNC, tienen características distintas a la de los pacientes de mayor edad. En el Instituto Nacional de Pediatría se desconocían las características de nuestros pacientes, por tal motivo se realizó el presente estudio. En él, hemos encontrado ciertas características que ya han sido reportadas previamente y que confirman el reto que constituyen éstos tumores. Entre las características más importantes concluimos que:

1. La frecuencia de tumores cerebrales en el INP es similar a la observada en otros centros.
2. La sobrevida global es de 38.2%, similar a la observada en otras series.
3. La resección completa es un factor pronóstico favorable para la sobrevida de los pacientes, por lo que ésta siempre debe ser practicada.
4. La localización demostró ser un factor pronóstico favorable para la sobrevida, ya que la localización supratentorial favorece el acceso quirúrgico y la resección completa.
5. El tipo histopatológico más frecuente es el astrocitoma.
6. Las secuelas en los pacientes sobrevivientes son importantes y el Índice de Karnofsky es generalmente bajo, reflejando la gran problemática que el tratamiento de éstos pacientes representa.

Con lo anterior, podemos observar que éstos pacientes representan un verdadero reto para el equipo médico. Los avances en la tecnología diagnóstica del SNC, en la tecnología quirúrgica, en los cuidados intensivos y en la terapia adyuvante deben afectar favorablemente el pronóstico y la calidad de vida. Debe enfatizarse el manejo multidisciplinario por expertos para el desarrollo de mejores opciones terapéuticas.

Anexo 1. Formato de recolección de datos

Paciente No.

Registro:

1. Género: 1. F 2. M

2. Edad al diagnóstico en días

3. Diagnóstico: _____

4. Tiempo de evolución en días:

5. Hipertensión endocraneana al diagnóstico: 1. Si 2. No

6. Crisis convulsivas al diagnóstico: 1. Si 2. No

7. Perímetro cefálico en centímetros:

8. Percentila del Perímetro cefálico:

9. Peso en kilogramos:

10. Percentila del peso:

11. Talla en centímetros:

12. Percentila de la talla:

13. Localización: 1. Supratentorial 2. Infratentorial

14. Resección: 1. Completa 2. Incompleta 3. Biopsia

15. Radioterapia: 1. Si 2. No
Grays: _____

16. Quimioterapia: 1. Si 2. No
Anotar: _____

17. Complicaciones quirúrgicas: 1. Si 2. No
Anotar: _____

18. Recaídas: 1. Si 2. No

19. Tratamiento en recaída: 1. Si 2. No
Anotar: _____

20. Complicaciones tardías: 1. Si 2. No
Anotar: _____

21. Secuelas: 1. Si 2. No

Anotar: _____

22. Índice de Karnofski:

--	--	--

23. Estado: 1. VSE 2. VCE 3. MCE 4. MSE 5. ACE 6. ASE*

24. Causa de defunción: _____

25. Sobrevida en meses:

--	--	--

*VSE: Vivo sin enfermedad

VCE: Vivo con enfermedad

MCE: Muerto con enfermedad

MSE: Muerto sin enfermedad

ACE: Abandono con enfermedad

ASE: Abandono sin enfermedad

Bibliografía

1. Cohen ME, Duffner PK. Brain tumors in infants and very young children. En Cohen ME, Duffner PK, editores, Brain tumors in children: principles of diagnosis and treatment. 2a. edición. Raven Press, Ltd., New York, 1994: 401-421.
2. Asai A, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Becker LE. Primary intracranial neoplasms in the first year of life. *Child's Nerv Syst*, 1989, 5: 230-233.
3. Tomita T, McLone DG. Brain tumors during the first twenty-four months of life. *Neurosurgery*, 1985, 17 (6): 913-919.
4. Jooma R, Hayward RD, Grant N. Intracranial neoplasms during the first year of life: analysis of one hundred consecutive cases. *Neurosurgery*, 1984, 14(1): 31-41.
5. Mapstone TB, Warf BC. Intracranial tumors in infants: characteristics, management and outcome of a contemporary series. *Neurosurgery*, 1991, 28(3): 343-348.
6. Mazewski CM, Hudgins RJ, Reisner A, Geyer JR. Neonatal brain tumors: a review. *Semin Perinatol*, 1999, 23(4):286-298.
7. Horowitz ME, Mulhern RK, Kun LE, Kovnar E, Sanford RA, Simmons J, Hayes A, Jenkins III JJ. Brain tumors in the very young child. Postoperative chemotherapy in combined-modality treatment. *Cancer*, 1988, 61: 428-434.
8. Pollack IF. Brain tumors in children. *N Engl J Med*, 1994, 331(22): 1500-1507.
9. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Mulhern RK, James HE, Freeman CR, Seidel FG, Kun LE. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med*, 1993, 328(24): 1725-1731.
10. Duffner PK, Krischer JP, Sanford RA, Horowitz ME, Burger PC, Cohen ME, Friedman HS, Kun LE. Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatr Neurosurg*, 1998, 28(4): 215-222.
11. Jenkin D, Danjoux C, Greenberg M. Subsequent quality of life for children irradiated for a brain tumor before age four years. *Med Pediatr Oncol*, 1998, 31: 506-511.
12. Mor V, Laliberte L, Morris J, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*, 1984, 53: 2002-2007.
13. Rickert CH. Epidemiological features of brain tumors in the first 3 years of life. *Child's Nerv Syst*, 1998, 14: 547-550.
14. Allen JC. What we learn from infants with brain tumors. *N Engl J Med*, 1993, 328 (24): 1780-1781.
15. Kuhl J. Modern treatment strategies in medulloblastoma. *Child's Nerv Syst*, 1998, 14: 2-5.
16. Finlay JL, Goins SC, Utey R, Giese WL. Progress in the management of childhood brain tumors. *Hematol/Oncol Clin North Am*, 1987, 1: 735-776.

17. Raimondi AJ, Tomita T. Brain tumors during the first year of life. Childs Brain, 1983, 10:193-207.

INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION