

Tumores cerebrales en pediatría. Estado actual del diagnóstico y tratamiento

Pediatric brain tumors. Current status of diagnosis and treatment

Enrique López-Aguilar,¹ Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,² Ana Paulina Rioscovian-Soto,³ Jaime Diego-Pérez-Ramírez,⁴ Georgina Siordia-Reyes⁵

▷ RESUMEN

Introducción: Los tumores cerebrales son el tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica. El conocimiento del cuadro clínico y de los hallazgos radiológicos, continúa siendo importantes dado que en la mayoría de los casos, éstos no se diagnostican de una manera oportuna y llegan a los centros de manejo especializados en una etapa avanzada.

Tratamiento: Mucho se ha avanzado en el tratamiento de éstos tumores sobre todo en las últimas dos décadas. Avances en técnicas neuroquirúrgicas han contribuido a una resección más amplia de éstos tumores con mínimas secuelas, siendo ésta la modalidad terapéutica piedra angular para el tratamiento de éstos tumores; cirugías menos invasivas limitadas a sólo biopsias son ahora realizadas en aquellos pacientes con tumores en la región pineal para disminuir la morbimortalidad secundaria a los síndromes neuroendocrinos asociados. En quimioterapia se han logrado avances importantes al entender el comportamiento biológico de éstos tumores lo cual nos permite ahora dar tratamientos con blancos más dirigidos a las diferentes fases del ciclo celular y contra factores

▷ ABSTRACT

Introduction: Brain tumors are the most frequent solid tumor in children. It is important to know the clinical presentation and radiologic findings in order to diagnose and treat them in early stages.

Treatment: Great advances in the treatment of these tumors have been made in the last two decades. Neurosurgery techniques have permitted greater tumor resection with minimal sequelae, which continues as the cornerstone in the treatment of these patients; less invasive surgeries can now be done in those patients with pineal region tumors, which have contributed to less neuroendocrine syndromes associated to extensive surgery. Also, many advances have been made in the chemotherapeutic regimens administered to these patients. The knowledge of the biology of the tumors has permitted the administration of drugs targeted to different phases of the cell cycle and against epithelial and vascular growth factors to obtain better results. In radiotherapy, the management with tridimensional and conformational techniques has also contributed with a better response.

Discussion: A multidisciplinary strategy must be initiated in the treatment of pediatric patients with brain tumors, based on the three elements available nowadays: surgery, chemotherapy and

1Jefe de Servicio Oncología Pediátrica
2Directora de Educación e Investigación en Salud
3Servicio de Oncología
4Jefe Servicio Neurocirugía
5Servicio de Patología
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. Enrique López-Aguilar. Laboratorio de Investigación en Tumores Cerebrales. Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores 06720 Teléfono: 5627 6900, extensión: 22528. Correo electrónico: elopezaguilar@hotmail.com

de proliferación vascular y epitelial para obtener los mejores resultados; en radioterapia el manejo tridimensional y conformacional de éstos tumores con mucho han contribuido a mejorar las expectativas.

Discusión: El manejo de un niño con un tumor cerebral debe darse sobre la base de un tratamiento multidisciplinario en el cual se debe contar con las tres armas estratégicas con las que al momento actual se cuentan: cirugía, quimioterapia y radioterapia, manejadas todas ellas con los mayores conocimientos y actualización continua con los que sea posible

Palabras clave: Tumores cerebrales, tratamiento, niños, México.

radiotherapy. Advances in the knowledge in any of the above mentioned strategies must be incorporated when available.

Keywords: Brain tumors, treatment, children, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales, representan el tipo de tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica, siendo los segundos en frecuencia general después del grupo conformado por las leucemias y los linfomas.^{1,2}

Los signos y síntomas de la disfunción neurológica en un niño con un tumor cerebral varían y dependen tanto de la edad y desarrollo del niño como de la localización y origen de la tumoración.

Es importante siempre mencionar los signos y síntomas, aunque de manera somera, que éstos pacientes presentan, dado que aún nos siguen llegando en etapas muy avanzadas de la enfermedad, incluso, no son referidos de manera adecuada en muchos de los casos por los médicos neurocirujanos, que en las más de las veces, son los que tienen el primer contacto con estos pacientes.

Así pues, debe saberse que no existen signos o síntomas patognomónicos para el diagnóstico de un tumor cerebral en pediatría, sino que éstos de manera inicial van en relación al incremento de la presión intracraneana, la cual puede deberse o bien a una masa que crece y que ocupa espacio o a la obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR). Estos síntomas atribuidos a un lento desarrollo de la presión intracraneal pueden ser irritabilidad, letargia, vómito, anorexia, cefalea y muy frecuentemente cambios en la conducta. Muchos de estos tumores se acompañan de alteraciones en la personalidad y es bien conocido que signos y síntomas focalizados no necesariamente van de la mano a una enfermedad focalizada. De manera similar, una cefalea focalizada

acompañada de ataxia y cambios en la conducta, pueden todos reflejar un proceso intracraneano generalizado.¹ El hallazgo de un edema de papila sugiere un incremento en la presión intracraneal y debe determinarse la causa de manera urgente. En los lactantes un incremento en el perímetro cefálico o una separación de las suturas craneales sugiere una lesión ocupante de espacio y debe igualmente definirse la causa. Cuando estos datos no se atienden, progresan hacia alteraciones visuales, aunque en los lactantes no se presentan dada la capacidad de la expansión craneal. Es importante señalar también que los tumores que más rápidamente producen edema de papila son aquellos localizados en cerebelo; dado que, de manera más rápida obstruyen la circulación del LCR por obstrucción del cuarto ventrículo y el desarrollo de hidrocefalia obstructiva.

El vómito puede presentarse en cualquier tipo de tumoración, debido al incremento generalizado de la presión intracraneana o bien por irritación directa del núcleo vagal o del centro del vómito localizado en el piso del cuarto ventrículo. El vómito puede ser cíclico y contrario al conocimiento popular; éste generalmente no es en proyectil y puede ocurrir diariamente, predominantemente por las mañanas y seguidos por un periodo de resolución y aunque éstos ocurren en la etapa inicial de la tumoración, posteriormente pareciera que disminuyen por un acomodamiento de las suturas craneales o por una adaptación al incremento de la hipertensión endocraneana.

Cuando se combinan dos síntomas como cefalea o vómito, entonces ya es más sugestivo de una tumoración,

sobre todo si se presentan por la mañana después de levantarse.

Conociendo ya los principales signos y síntomas que se presentan en éstos pacientes, se tiene ya la herramienta básica para poder diagnosticarlos. Cuando la sospecha clínica lo justifica, el estudio de gabinete de elección para establecer el diagnóstico es la imagen de resonancia magnética (IRM) de cráneo que es más específica y sensible que la tomografía computarizada (TC) de cráneo en la cual pueden no hacerse evidentes algunas tumoraciones sobre todo los gliomas de bajo grado del tallo donde es difícil la identificación de la tumoración por simple estudio tomográfico. La IRM es superior porque nos provee de una definición anatómica exquisita diferenciando perfectamente el tejido sano del enfermo. Aunque debe recalarse que en algunos centros donde no se cuenta con la posibilidad de realizar el primer estudio, la TC sigue siendo una buena opción. El estudio de espectroscopia es de utilidad, sobre todo para valorar la respuesta inicial al tratamiento, dado que nos permitirá definir si una imagen es sugestiva de lesión tumoral activa o de gliosis.

El estudio de PET (tomografía por emisión de positrones), no es de mucha utilidad aunque es controversial, dado que éste se basa en el metabolismo de la glucosa, el cual es elevado siempre en el tejido cerebral.

Finalmente, el diagnóstico histopatológico se obtiene mediante el estudio por microscopía de luz e inmunohistoquímica del espécimen obtenido mediante biopsia o resección de la tumoración total o subtotal por un neurocirujano capacitado en niños. Es importante señalar que en los casos de tumoración en tallo cerebral donde el acceso quirúrgico es difícil pudiendo producir secuelas, el espécimen se obtiene mediante biopsia por esterotaxia pudiendo contar así con el diagnóstico histopatológico de certeza, esencial en el futuro manejo multidisciplinario de este paciente.

Sin embargo, éste diagnóstico histopatológico ya no nos es suficiente para poder tipificar de manera adecuada a éstos pacientes, por lo que es indispensable el contar con un panel completo de inmunohistoquímica que nos dé más luz sobre el comportamiento biológico de éstos tumores. Estos nuevos marcadores deben incluirse necesariamente en el estudio de estos pacientes debiéndose contar por lo menos con la determinación de Ki-67, BCL-2, AKT, p53 y CD-133 para poder tener más elementos diagnósticos y poder plantear una estrategia terapéutica adecuada

▷ TRATAMIENTO

Sin duda, debe ser multidisciplinario. Participan áreas como la neurocirugía, la radioterapia y la quimioterapia,

sin dejar a un lado el beneficio que otorga el manejo de la rehabilitación y el apoyo emocional así como la participación del pediatra y endocrinólogo, sobre todo éste último en los casos en los cuales se desarrolla un cuadro de diabetes insípida, o alteraciones neuroendocrinas secundarias al procedimiento quirúrgico y de radioterapia.

1. Neurocinugía: Es sin duda la piedra angular en el tratamiento de los tumores cerebrales y en general, del sistema nervioso central. Es de conocimiento general en quienes tratan a estos pacientes que una mayor resección quirúrgica de la tumoración conlleva a una mejor expectativa de vida, sin embargo es aquí donde es difícil cumplir el principal criterio oncológico quirúrgico -la resección de la tumoración con márgenes libres de células neoplásicas- y es que el tejido adyacente en el cual se origina, es tejido funcional, por lo que es importante realizar un buen procedimiento quirúrgico sin dejar secuelas neurológicas permanentes. De tal manera que los objetivos que se pretenden mediante la cirugía son tres: a) Establecer el diagnóstico histopatológico; b) Reducir el efecto de masa de la tumoración que ocasiona obstrucción con mejoría en la circulación del LCR y c) Potencialmente buscar la cura del paciente mediante la resección completa o, cuando esta no es posible, remover la mayor cantidad de tumor logrando una cito-reducción quirúrgica. El establecer un diagnóstico histopatológico es obviamente importante primeramente para saber si es una tumoración de naturaleza benigna o maligna y es crucial para planear el tratamiento subsecuente, drogas a administrar, manejo de radioterapia a ofrecer y además para poder considerar un pronóstico. Por ejemplo, una tumoración en la región pineal deberá establecerse si es una lesión benigna, como un teratoma o quiste dermoide, o si se trata de un pinealoblastoma o germinoma que requerirá un tratamiento médico ulterior. La reducción del efecto de masa y del volumen de la tumoración es importante porque en un niño mayor de dos años de edad el cráneo es una cavidad rígida donde no hay posibilidad de expansión y un crecimiento tumoral puede ser incompatible con la vida. Por otro lado, una resección quirúrgica completa de la tumoración puede por sí sola llevar a la cura del paciente como en el caso de los craneofaringiomas y de los astrocitomas de bajo grado de la fosa posterior. Los avances recientes en las técnicas quirúrgicas también han contribuido para mejorar la sobrevida de estos pacientes, el advenimiento del microscopio quirúrgico ha permitido mejorar la habilidad del neurocirujano para desarrollar una microdissección extensa del tumor sin comprometer estructuras cerebrales funcionales reduciendo la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

2. *Radioterapia (RT)*: Esta modalidad terapéutica es frecuentemente utilizada en el manejo de los niños con tumor cerebral. Durante décadas se consideró que su empleo posterior a la cirugía mejoraba la supervivencia de estos pacientes; de hecho a la fecha, en la mayoría de los casos de los pacientes adultos, es la única forma de tratamiento después de la cirugía. Los detalles y las técnicas de la RT varían dependiendo de la histología del tumor y localización así como de la edad del niño. El éxito de la RT estriba en lograr una muerte selectiva de células tumorales. Biológicamente la radiación ionizante interactúa íntimamente con el DNA celular el cual es afectado directa e indirectamente después de la ionización intracelular, lo cual producirá radicales libres causando daño al DNA. Sin embargo, la muerte celular raramente se produce inmediatamente sino que es de manera posterior al existir una incapacidad celular de reparar el daño inducido por estos radicales libres. De hecho el daño celular se puede observar durante los siguientes intentos de duplicación de la célula tumoral impidiendo la supervivencia de la clona celular eliminando el potencial de ésta de seguir creciendo y mandar metástasis. Después de la exposición a las radiaciones ionizantes hay un decremento exponencial en la supervivencia celular, por ejemplo, una dosis de radiación administrada producirá la misma proporción de muerte celular y un incremento en la dosis resultará en una exponencial muerte celular. Para lo anteriormente expuesto, debe conocerse que las dosis absorbidas por el tejido son expresadas en unidades de gray (Gy), específicamente definido como un *joule* de energía absorbida en 1 kg de masa. Un Gy es igual a 100 *rad* en el sistema anterior y la práctica común incluye al centigray (cGy) que es igual a un *rad*. Con la finalidad de disminuir la capacidad de reparación de las células tumorales, se ideó la RT hiperfraccionada en la cual se divide la dosis diaria de RT en dos, hiperfraccionando de ésta manera la dosis sin comprometer la dosis acumulada tolerable para cada paciente y efectiva para el tumor en particular. En el caso de los meduloblastomas, ésta ha probado su utilidad y beneficio. Sin embargo, una de las complicaciones más temidas, aunque rara, secundaria al empleo de la RT es la necrosis cerebral postirradiación, que es muy rara encontrarla a dosis de 54-56 Gy que es lo que frecuentemente se administra, pero es una posibilidad a considerar ocurriendo ésta entre seis a 24 meses posterior al tratamiento. Actualmente se están realizando avances a fin de identificar las técnicas ideales de administración las cuales están orientadas hacia la precisión, volumen y cobertura siendo hoy en día la RT conformacional la forma de administración más atractiva.³

3. *Quimioterapia (QT)*: El desarrollo de nuevos esquemas de QT para el manejo de los niños con tumor cerebral data de la década de los 80 s al momento actual, no siendo considerada inicialmente ésta forma de tratamiento como útil para estos pacientes, dado que se consideraba a la barrera hematoencefálica como limitante para el paso de drogas antineoplásicas al cerebro. Por lo anterior, se consideraba únicamente a las nitrosureas como útiles dada su liposolubilidad, bajo peso molecular y pobre fijación a las proteínas plasmáticas en el tratamiento de los tumores cerebrales. Fue hasta 1989 cuando Kovnar reporta su trabajo utilizando el cisplatino y el VP-16 como útiles en el manejo de éstos pacientes administrado incluso antes del manejo de la RT y posterior a la cirugía.⁴ Este trabajo fue realizado bajo la base de que la barrera hematoencefálica es disfuncional en el área adyacente al tumor y que éste disfuncionamiento permitiría el paso de la QT al tejido tumoral demostrando una reducción dramática en el volumen tumoral postquirúrgico. Es pues Kovnar el primero en utilizar la neoadyuvancia en los tumores cerebrales posterior a lo cual innumerables artículos han sido publicados.⁵⁻⁷ El conocimiento de la cinética celular es básico para poder entender las actuales teorías de mecanismo de acción de los más modernos agentes quimioterápicos en los tumores cerebrales. Como ya se mencionó, por la rigidez del cráneo, el incremento considerable en la presión intracraneana, puede ser incompatible con la vida. Shapiro ha estimado que para tumores cerebrales primarios, un tumor de 100 g es fatal. Cien gramos equivalen a uno $\times 10^{11}$ células. El promedio de cuando un tumor cerebral empieza a ser sintomático es de tres a seis $\times 10^{10}$ células. Una cirugía completa es pocas veces posible y en la mayoría de los casos quedan residuales postquirúrgicos de uno a cinco $\times 10^9$ células. Las modernas técnicas de RT pueden remover dos logaritmos de células quedando uno a cinco $\times 10^7$ células teniendo que removerse dos logaritmos más a fin de que el propio sistema inmune del niño pueda controlar el residual de uno a cinco $\times 10^5$ células que es lo que en forma general se asume, el sistema inmune puede controlar. Existen varios esquemas hoy en día para el manejo de los tumores cerebrales. Para los astrocitomas de alto grado actualmente se están empleando esquemas conteniendo nitrosureas y en otros centros otros tratamientos incorporando la ifosfamida, el carboplatino y el etopósido. Para los meduloblastomas se ha demostrado la utilidad del carboplatino y el etopósido, así como una mejoría en la supervivencia al incorporar una tercera droga que es la ifosfamida en el clásico esquema ICE. En la actualidad, se están corriendo diversos estudios incorporando a la Temozolamida que es un agente alquilante oral de segunda

generación con amplio espectro de actividad antitumoral sintetizado en 1984 por Stevens y colaboradores, el cual es un derivado imidazotetrazínico de la dacarbazina que no requiere del metabolismo hepático, dado que en un pH fisiológico se transforma a la forma activa (MTIC) siendo su principal mecanismo de acción la alquilación de la guanina en la posición O-6. Esta droga ha probado su utilidad en algunos casos de astrocitomas de alto grado de malignidad potencializando su actividad antitumoral cuando se combina con otros agentes quimioterápicos. En pediatría se ha incorporado esta droga al esquema ICE para los astrocitomas de alto grado de malignidad mejorando su sobrevida. Sin embargo deben realizarse nuevos esfuerzos y estrategias terapéuticas para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Sin duda un avance importante ha sido el empleo de la quimioterapia metronómica para el tratamiento de los niños con tumores del tallo cerebral, combinado varias drogas, a dosis bajas pero continuas, con diferente sitio y mecanismo de acción, mejorando la sobrevida de estos pacientes en cerca de 50% a dos años.⁸

▷ DISCUSIÓN

Las nuevas direcciones en el tratamiento de los tumores cerebrales apuntan hacia un manejo multidisciplinario incorporando varias estrategias terapéuticas e individualizando los casos según sea la estirpe histológica de la tumoración, la localización, la extensión, la edad del paciente y el comportamiento biológico de la misma; planteando la posibilidad de agregar a los tratamientos de quimioterapia convencionales un antiangiogénico, como pudieran ser nimotuzumab, bevacizumab o sorafenib, cuando los tumores expresen el antígeno de superficie CD-133 o el factor de crecimiento epidermoide (EGFR)

según sea el caso procurando analizar a cada niño en particular ofreciéndole las mejores técnicas quirúrgicas posibles así como las mejores formas de radioterapia y mejores protocolos de quimioterapia.

La importancia de la detección de la Enfermedad Residual Mínima (ERM) por citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo en aquellos pacientes con tumor cerebral con posibilidad de diseminación a neuroeje, en particular los endimomas, meduloblastomas y tumores germinales de la región pineal, nos plantea la posibilidad de cambiar una estrategia terapéutica o delimitar con certeza el fin de un tratamiento de quimioterapia y radioterapia en un paciente con un tumor cerebral y de esta forma tener más preciso el estado de la enfermedad.

Todos éstos elementos en conjunto, deben ahora incorporarse si se pretende brindar una estrategia terapéutica adecuada a cada niño con un tumor cerebral.

REFERENCIAS

1. Magrath I, Gad-el-Mawla N, Peng HL, Spelman S, Camargo B, Petrilli S, Diez B, Becul, Williams C. *Pediatric Oncology* 2nd Ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993;pp: 1225-1251.
2. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. Internacional incidente of childhood cancer. *Int J cancer* 1988;42:511-520.
3. Ries LA, Miller RW, Smith MA. Cancer in children (ages 0-14 and ages 0-19) USA-SEER Cancer Statistics Reviews: 1973-1990 NIH publ. No. 93-2789. Bethesda. MD: National Cancer Institute; 1993 pp. XXVII-XXVII 15.
4. Kovnar V, Heideman R. Preirradiation chemotherapy with carboplatin and etoposide in medulloblastoma. *J Clin on Oncol* 1999;23:236-45.
5. López-Aguilar E, Rivera MH, Sepúlveda VA. Survival of patient with medulloblastoma treated with carboplatin and etoposide before and after radiotherapy. *Arch med Res* 1998;29:313-9.
6. López-Aguilar E, Rivera MH, Sepúlveda VA. Preirradiation ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for the treatment of high grade astrocytomas: A phase II study. *Arch Med Res* 2000;1-5.
7. Rivera-Luna R, López A. E, Rivera MH, Rivera-Ortgon F, Altamirano A. E. Survival of children under 3 years old with medulloblastoma: a study from the mexican cooperative Group for Childhood malignancies (AMOHP). *Childs Nerv System* 2002;18:38-42.
8. López-Aguilar E, Sepúlveda VA, Rocha-Moreno Yael. Metronomic chemotherapy in brain stem tumor. A phase II Study. *Arch Med Res* 2008