

Tumores Cerebrales del Niño: Progresos y esperanzas

Dr. François Doz

*Departamento de Oncología Pediátrica
Instituto Curie, Paris, Francia*

Abstracto

Los tumores cerebrales del niño representan la primera causa de tumor sólido en pediatría y, gracias a los progresos efectuados en el tratamiento de las hemopatías malignas, ellos son actualmente la primera causa de mortalidad por cáncer en esta edad. Los problemas que plantean son diversos según la edad de aparición del tumor, su tipo histológico y su sitio. Los objetivos actuales en neuro-oncología pediátrica conciernen no solamente a la mejoría del pronóstico vital sino que igualmente a la disminución de la morbilidad ligada a la enfermedad y a los tratamientos. Los medios para lograrlo implican:

- La sofisticación de los métodos de imágenes que permiten una mejor guía del gesto quirúrgico, favoreciendo así una exéresis más completa de las lesiones tumorales con respeto de los tejidos sanos peritumorales.
- Una mejor precisión de los criterios de diagnóstico y de pronóstico basándose no solamente en los parámetros histológicos e inmunohistoquímicos sino también, integrando los nuevos marcadores biológicos oncogénicos.
- La adaptación de las modalidades terapéuticas a la edad, a la localización y al tipo histológico de los diferentes tumores así como a la mejor prestación a realizar por los equipos especializados.

Palabras claves: Cáncer Infantil.

Correspondencia y Separatas
Dr. François Doz
Departamento de Pediatría
Instituto Curie, 26 Rue d'Ulm,
75248 Paris, Cedex 05.

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Abstract.

Brain tumors in children represent the first form of pediatric solid tumors, being actually the first cause of disease by cancer at that age. The problems of the clinical management of pediatric brain tumors are several, according to the age of onset of the disease, histological type of the tumor and its anatomical location. The actual goals in pediatric neuro-oncology are related to the disease itself and to the treatments. The means to achieve that goals are:

- The modern sophisticated imaging methods, that lets a better guide to the surgery procedure, and a more complete tumor resection.
- A better precision of diagnosis and prognosis, based not only in histologic and immunohistologic data, but also based in new tumor oncogenetic markers.
- The adaptation of the therapeutic modalities to the age, tumor localization and tumor histology.

Key Words: Brain Tumors

Introducción

Agradecimientos a las Drs Doris Calle y Erica Quintana por su colaboración en la traducción de este manuscrito.

Los tumores cerebrales son la causa más frecuente de tumores sólidos en el niño y; gracias a los progresos efectuados en el dominio del tratamiento de las leucemias, ellos se sitúan actualmente como la primera causa de mortalidad por cáncer en esta edad. Los problemas terapéuticos plantean no solamente la mejoría del pronóstico vital sino también la disminución de la morbilidad ligada a la enfermedad y a los tratamientos (en particular a la morbilidad de los efectos secundarios de la irradiación que puede ser deletérea a nivel del SNC en desarrollo)

(1). Progresos recientes han sido realizados en neuro-oncología pediátrica en los dominios del diagnóstico y del tratamiento. Hoy en día, el reconocimiento de nuevos criterios biológicos, el recurso de nuevos métodos de imágenes, la sofisticación siempre creciente de procedimientos neuro-quirúrgicos y la identificación de nuevos procedimientos terapéuticos médicos, constituyen esperanzas reales en la mejor adecuación de tratamiento en los tumores cerebrales del niño.

Procedimientos Diagnóstico

Imágenes: tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear.

Las circunstancias de diagnóstico de tumores cerebrales del niño son a menudo la hipertensión intracraneana aislada o asociada a otros signos neurológicos de localización. Si los signos neurológicos orientan siempre hacia una investigación de imagen diagnóstica del SNC, el carácter, frecuentemente atípico de los signos de hipertensión intracraneana, especialmente en el niño pequeño, no deben ser desconocidos. En caso de duda, la tomografía computarizada cerebral es el examen de primera intención y permite obtener un diagnóstico en la mayoría de casos.

El desarrollo en los últimos años de los procedimientos de imágenes radiológicas, la tomografía computarizada (TDM) y luego de la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral constituyen un progreso mayor de la actitud terapéutica frente a los tumores cerebrales de los niños (2). En efecto, estas exploraciones permiten:

- Realizar el diagnóstico de un tumor cerebral de manera no invasiva,
- Una orientación posible del tumor según el sitio y el aspecto de las lesiones
- Un conocimiento de las relaciones anatómicas de la lesión, mejor precisadas por la RMN y a menudo indispensables en el período preoperatorio,
- Un seguimiento de la eficacia del tratamiento por quimioterapia en el caso de un tumor inoperable o de un residuo tumoral post-operatorio medible (sabiendo que la identificación de este residuo tumoral puede ser difícil y aún, plantear problemas).
- El seguimiento de un paciente luego de finalizado su tratamiento (cualquiera que sea la secuencia terapéutica realizada incluyendo ya sea, la cirugía, la quimioterapia y/o la radioterapia.

La neurocirugía constituye, aún muy a menudo en estos días, la primera etapa del tratamiento de los tumores cerebrales del niño. No obstante el aspecto neuro-radiológico permite a veces evitar este recurso:

- El aspecto típico de los gliomas malignos que infiltran el tronco cerebral inoperables y en los cuales, en el estado actual de conocimientos, la biopsia no aporta ningún elemento contributivo al diagnóstico. (3),
- Los tumores pineales y/o de la región supraselar asociada a la presencia de marcadores (AFP y/o Beta -HCG) en la sangre, en el LCR o en la orina que permiten realizar el diagnóstico de tumores germinales malignos secretantes y de recurrir a la quimioterapia en primera intención,
- En ciertos casos de tumores de vías ópticas, en particular dentro de un contexto de neurofibromatosis de tipo 1, el sitio anatómico y el aspecto neuroradiológico es suficientemente típico para evitar el recurrir a una biopsia a título diagnóstico (4).

En la mayor parte de los otros casos, los pacientes con lesiones intracerebrales, son operados por regla general al diagnóstico o en todo caso, biopsiados con el objeto de establecer un diagnóstico histológico.

Otros métodos de imagen no son todavía utilizados de rutina pero constituyen una real esperanza en el tratamiento de los pacientes que presentan tumores cerebrales:

- La RMN operatoria de reparaje es indispensable en los procedimientos neuroquirúrgicos "Neuronavegación", permitiendo así una ayuda en la mejoría de la calidad de la resección (lo más completa posible), al mismo tiempo que reducen las lesiones quirúrgicas del SNC,
- La RMN funcional permite conocer las relaciones entre la lesión y las áreas motrices o del lenguaje lo que permite una mejor guía del gesto operatorio,
- Los métodos metabólicos e isotópicos que podrían revelarse particularmente útiles en la interpretación de las imágenes post-operatorias dudosas, permiten diferenciar la re-evolutividad tumoral del aspecto de secuelas post terapéuticas.



Diagnóstico histológico

Los progresos recientes en el dominio del diagnóstico histológico son debidos a la utilización de la inmuno-histoquímica y dentro de ellas al estudio de rutina de los marcadores gliales /GFAP) y neuronales (synaptofisina, proteína de neurofilamento) que ayudan a una mejor clasificación de los tumores. Sin embargo la neuropatología pediátrica encuentra numerosas dificultades de diagnóstico:

- Ciertas son debidas a la necesaria exigüidad de las muestras histológicas ya sea, porque ellas son efectuadas en el momento de una biopsia estereotáxica, ya sea porque son realizadas como parte de una cirugía más completa, o porque los fragmentos obtenidos son de pequeña dimensión, situación frecuente en el caso de la utilización preoperatoria del bisturí ultrasónico "cavitron".
- A pesar de las técnicas disponibles actualmente en histología e inmuno-histoquímica, ciertos tumores resultan difíciles y a veces imposibles de clasificar según las categorías definidas por la OMS: esto es particularmente verdadero para los tumores cerebrales en los niños de la primera infancia.

Estas dificultades son tales que de uno a otro observador calificado en neuropatología pediátrica, puede existir una gran variabilidad de diagnóstico que va desde la interpretación de la benignidad a la malignidad de la lesión. En un estudio reciente sobre las lesiones gliales malignas del niño, la revisión histológica centralizada de los documentos por un panel compuesto de 5 neuropatólogos pediátricos, no permitió que raramente el acuerdo de los 5 observadores (5). En estas condiciones, la utilización de los métodos no morfológicos será seguramente muy útil en los próximos años en numerosos diagnósticos de tumor cerebral del niño (6). En el momento actual existen pocos marcadores moleculares específicos de los tumores en el dominio de la neuro-oncología. La anomalía localizada a nivel del cromosoma 19q parecería ser específica de los tumores oligodendrogiales, en todo caso en el adulto (7).

Por otra parte los criterios pronósticos morfológicos clásicos (tales como mitosis, necrosis, proliferación endocapilar) deberían ser completados de manera útil en los próximos años por otras caracterizaciones biológicas a título pronóstico: estudio de marcadores antigénicos por inmuno-histoquímica, estudio del contenido en ADN permitiendo así la diferenciación de los tumores diploides de los aneuploides, estudio de marcadores moleculares. Ninguno de ellos es actualmente utilizado de rutina en neuro-oncología pediátrica. Por ejemplo en lo que concierne el meduloblastoma, los estudios biológicos

realizados hasta ahora no han sido convergentes en la identificación de los tumores de alto riesgo: trabajos en curso sobre largas series prospectivas, con estudios en análisis multivariado, son realizados con el fin de determinar el valor pronóstico de los diferentes criterios (presencia de marcadores gliales o neuronales a nivel de las células tumorales, la ploidia del tumor, alteración del genoma de las células tumorales tales como las anomalías a nivel del cromosoma 17p, del cromosoma 9q, amplificación del proto-oncogeno C-MYC), teniendo en cuenta igualmente los criterios pronósticos clásicos como la calidad de la resección y la existencia de metástasis al diagnóstico. La observación de las anomalías genéticas de los tumores cerebrales esporádicos al igual que un mejor conocimiento de los síndromes que predisponen a la aparición de tumores cerebrales, permitirán sin duda conocer mejor la oncogénesis de estos tumores y de utilizar los nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos.

Tratamientos

Cirugía

Los progresos específicos de la neurocirugía conciernen:

- Las nuevas modalidades terapéuticas de la hidrocefalia que está presente muy frecuentemente al diagnóstico y para la cual las técnicas de endoscopia ventricular y de ventrículo-cisternostomía permiten aligerar los procedimientos y de evitar la utilización de un shunt de derivación.
- Las modalidades técnico quirúrgicas de exéresis tumoral propiamente dicha han beneficiado desde hace varios años de la disección "por cavitron". El desarrollo de técnicas actuales de resonancia nuclear magnética de reparaje preoperatorio que ayudan a los neurocirujanos a reconocer durante el operativo las relaciones exactas de el sitio operatorio con los tejidos sanos vecinos (procedimiento de neuronavegación).
- Las estrategias concertadas médico-quirúrgico permiten, en ciertas histologías, de proponer y hacer beneficiar a los pacientes de una quimioterapia preoperatoria que puede facilitar el gesto quirúrgico.
- Los progresos recientes de la actitud en el peri-operativo y en la anestesia-reanimación han permitido disminuir la morbilidad y mortalidad per y post-operatoria;

La integración preoperatoria de los elementos de la



imagen funcional, en particular en el dominio de la motricidad y lenguaje, deberían permitir igualmente la reducción de la morbilidad post-operatoria; al describir más precisamente las relaciones entre la lesión tumoral y los sitios neurológicos funcionales vecinos.

Radioterapia

Progresos importantes han sido realizados para tratar de evitar la irradiación del tejido cerebral sano cuyos efectos tardíos, en particular neurocognitivos, son tanto más importantes en la primera edad; los progresos de la irradiación por fotones son debidos a la utilización de técnicas "conformacionales" que permiten tratar un campo espacial tumoral más específico gracias a la utilización de varias puertas de entrada de los fascículos de irradiación.

Los progresos conciernen igualmente a la disminución de las dosis administradas, en particular, en la irradiación profiláctica del conjunto del SNC, ya que las estrategias actuales permiten a menudo:

- Evitar o retardar la irradiación en los niños más pequeños,
- Limitar el campo de irradiación a un volumen tumoral sin irradiación complementaria craneo-espinal (es el caso del tratamiento actual de los ependinomas en los niños más grandes o en ciertas formas de meduloblastomas en los niños más pequeños)
- Disminuir la dosis de radioterapia profiláctica craneo-espinal del tratamiento de los meduloblastomas no metastásicos en los niños más grandes (8,9).

En ciertos casos muy específicos de volumen tumoral reducido y, según el sitio anatómico de la lesión, otras nuevas técnicas son igualmente desarrolladas en el tratamiento de los tumores cerebrales del niño:

- La protonterapia cuyas características físicas permiten evitar al máximo la irradiación del tejido sano vecino al tratar el volumen tumoral deseado por una irradiación fraccionada.
- La "radio-cirugía" cuya indicación es rara en neuro-oncología pediátrica; ésta técnica permite de administrar una dosis elevada sobre el volumen a tratar y en un número reducido de fracciones.

Quimioterapia

Los progresos recientes en el dominio de la quimioterapia de los tumores cerebrales del niño conciernen:

- La demostración de la eficacia de la quimioterapia en los tumores cerebrales de bajo grado evolutivo, lo que permite retardar, aún más, evitar la irradiación del SNC en los niños pequeños.
- El beneficio de la quimioterapia asociada a la irradiación a dosis convencionales del SNC, que ha sido demostrada en los meduloblastomas metastásicos en los niños más grandes (este beneficio no es cierto en los meduloblastomas no metastásicos operados completamente) (10).
- La posibilidad de evitar o de limitar las dosis de irradiación en los niños pequeños con meduloblastoma no metastásicos y operados completamente (11), utilizando a veces, la quimioterapia a altas dosis con soporte de células hematopoyéticas.
- La mejoría del pronóstico vital de los tumores germinales malignos intracraneales (disgerminoma o tumores secretantes) (13).

Por el contrario actualmente no hay un beneficio demostrado de la quimioterapia utilizada en el tratamiento de los ependinomas en los niños grandes (14) ni en los tumores gliales de alto grado de malignidad, a excepción probable de los oligodendrogliomas (experiencias en el adulto).

Las esperanzas en la utilización de nuevos medicamentos citotóxicos con nuevos mecanismos moleculares tales como los inhibidores de la topoisomerasa 1, actualmente en fase precoz de desarrollo en el niño que podrían revelarse activos en ciertos tipos de tumores cerebrales.

Otras esperanzas se fundan en las nuevas técnicas terapéuticas vectorizadas sobre el sitio tumoral, por ejemplo, luego de la integración al interior de las células tumorales de virus portadores del gen de la timidina kinasa seguida de un tratamiento por una droga anti-viral (ganciclovir). Estos tratamientos son desarrollados experimentalmente también en clínica, especialmente en los adultos.

Conclusión

Los progresos terapéuticos efectuados en los últimos



años en materia de la neurología pediátrica son evidentes y los objetivos conciernen una mejor eficacia terapéutica, una disminución de la morbilidad provocada por la enfermedad y los tratamientos gracias a:

- Los progresos en el período per-operatorio,
- Las nuevas modalidades neuroquirúrgicas guiadas por la radiología moderna que permiten minimizar la agresión del cerebro sano perilesional,
- La eficacia de la quimioterapia en ciertas histologías, que permiten evitar o retardar la irradiación cerebral en los niños muy pequeños.
- La disminución de las dosis de irradiación y la utilización de técnicas modernas que permitan salvaguardar el tejido cerebral sano,
- El seguimiento cuidadoso de las secuelas neurológicas y endócrinas, con el fin de optimizar la inserción de estos pacientes.

Las esperanzas actuales conciernen:

- El desarrollo de los nuevos equipos, en particular molecular, que permitan establecer criterios más seguros de diagnóstico y pronóstico que aquellos que ofrece el examen histo-patológico,
- La integración dentro de los datos preoperatorios de los resultados de las imágenes funcionales que permitan conocer mejor la función del cerebro sano perilesional y favorecer exéresis aún más selectivas,
- El desarrollo de estrategias concertadas entre neurocirujanos, neuroradiólogos, neuropatólogos, pediatras oncólogos calificados en neuro-oncología, neuropediatras y radioterapeutas encuadradas en estudios prospectivos multicéntricos, con el fin de optimizar la sobrevida y disminuir el riesgo de secuelas.

Bibliografía

1. Pollack IF. Brain tumors in children. *N Engl J Med*, 331: 1500-1507, 1994.
2. Finell DA, Hurst GC, Guilapali RP, Bellon EM. Improved contrast of enhancing brain lesions on post-gadolinium T1 weighted spin echo images with use of magnetization transfer. *Radiol* 190: 553-559, 1994.
3. Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: A report from the Children's Cancer Group. *Neurosurg*, 33: 1026-1030, 1993.
4. Parazzinic C, Triulzi F, Bianchini E, Agnettei V, Conti M, Zanolini C, Maninetti MM, Rossi LN, Scotti G. Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: serial contrast MR evaluation. *Am J Neuroradiol* 16: 1711-1718, 1995.
5. Boyett JM, Yates AJ, Gilles FH, Burger PC, Becker LE, Davis RL, Li H, Finlay JL. When is a high-grade astrocytoma (HGA) not a HGA? Results of a central review of 226 cases of anaplastic astrocytoma (AA), glioblastoma multiforme (GBM), and other-HGA (OTH-HGA) by five neuropathologists. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:526*, 1998 (abstract 2020).
6. Bigner SH, Schrock E. Molecular cytogenetics of brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56: 1173-1181, 1997.
7. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol*, 145: 1175-1190, 1994.
8. Mulhem RK, Kepner JL, Thomas RP, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 16: 1723-1728, 1998.
9. Gentet J-C, Bouffet E, Doz F, Tron P, Thyss A, Plantaz D, Stephan J-L, Mottolese C, Ponvert D, Carrie C, Raybaud C, Brunat-Mentigny M, Choux M, Philip T, Zucker J-M, Bernard J-M. Pre-irradiation chemotherapy including "8 drugs in 1 day" regimen and high-dose methotrexate in childhood medulloblastoma: results of the M7 french cooperative protocol. *J Neurosurg*, 82: 608-614, 1995.
10. Whelan HT, Krouwer HG, Schmidt MH, Reichert KW, Kovnar EH. Current therapy and new perspectives in the treatment of medulloblastoma. *Pediatr Neurol* 18: 103-115, 1998.
11. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sandford RA, Mulhem

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* 328: 1725-1731, 1993.

12. Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E, Doz F, Méchinaud F, Bouffet E, Coze C, Kalifa C. Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children with medulloblastoma? *J Neuro Oncol*, 27:87-98, 1996.

toma? *J Neuro Oncol*, 27:87-98, 1996.

13. Kretschmar CS. Germ cells tumors of the brain in children: A review of current literature and new advances in therapy. *Cancer Investigation* 15: 187-198, 1997.

14. Bouffet E, Perilongo G, Canete A, Massimino M. Intracranial ependymomas in children: A critical review of prognostic factors and a plea for cooperation. *Med Pediatr Oncol* 30: 319-331, 1998.

Del Editor:

CESION - ASIGNACION DE LOS DERECHOS DE AUTOR
A La Sociedad de Lucha contra el Cáncer, del Ecuador SOLCA Sede Nacional Guayaquil.

La revista "ONCOLOGIA" requiere de la firma de todos los autores y coautores como evidencia de transferencia, asignación, y de traspaso de la posesión de los derechos de autor, exclusivamente a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, del Ecuador SOLCA.

En caso de que uno de los coautores se haya cambiado de domicilio, usted puede reproducir una copia de este formulario para que dicho coautor firme por separado. Favor enviar una copia de esta página a nuestra oficina. El envío oportuno de este formulario con todas las firmas nos permitirá programar su artículo para su publicación.

J. Sánchez, Editor revista "ONCOLOGIA"

Título del Artículo: _____

Teléfono del Autor: _____ Fax: _____

Nombre _____ FIRMA _____

Fecha de Cesión: _____

Nota: Sírvase escribir los nombres en caracteres de imprenta.

Revista "ONCOLOGIA"
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Apt. Postal No. 5255/ ó 3623
Guayaquil - Ecuador

Fax: (593-4) 293-366 / 287-151
e mail: editor@solca.med.ec

