



Programa Integral
para el Control del Cáncer
en Cuba

Oncopediatría

Tumores intracraneales y extracraneales frecuentes



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROGRAMAS

Oncopediatría

Tumores intracraneales y extracraneales frecuentes





Programa Integral
para el Control del Cáncer
en Cuba

Oncopediatría

Tumores intracraneales y extracraneales frecuentes



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROGRAMAS

La Habana • 2022

Catalogación de la Editorial Ciencias Médicas

Cuba. Ministerio de Salud Pública. Sección Independiente de Control del Cáncer.

Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Oncopediatría. Tumores intracraneales y extracraneales frecuentes/ preparado por Mariuska Forteza Sáez. –La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2022

126 p.: il., tab. – (Colección Publicaciones Institucionales. Serie Programas).

-

-

Neoplasias del Sistema Nervioso, Neoplasias Encefálicas, Meduloblastoma, Neoplasias de Células Germinales y Embrionarias, Ependimoma, Glioma, Neoplasias del Tronco Encefálico

QZ 275

Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública (CUB). Oncopediatría. Tumores intracraneales y extracraneales frecuentes; [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2022. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/oncopediatria-tumores-intracraneales-y-extracraneales-frecuentes>

Edición: Lic. María Emilia Remedios Hernández

Diseño, ilustración y maquetación: D.I. José Manuel Oubiña González

Sobre la presente edición:

© Ministerio de Salud Pública, 2022

© Editorial Ciencias Médicas, 2022

ISBN 978-959-313-980-9 (PDF)

ISBN 978-959-313-981-6 (Epub)

Declaración de conflictos de interés: Los autores y colaboradores de la presente guía declaran no tener conflictos de interés respecto a los contenidos del texto. El desarrollo y la publicación de la presente guía ha sido financiado íntegramente con fondos estatales.

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23, núm. 654, entre D y E, El Vedado

La Habana, C. P. 10400, Cuba

Teléfono: +53 7836 1893

ecimed@infomed.sld.cu

www.ecimed.sld.cu

Grupo editorial del Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba

Walkiria Bermejo Bencomo

Máster en Atención Integral a la Mujer

Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia

Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar

Coordinadora de la Red de Conocimientos de la Sección Independiente
de Control del Cáncer, Ministerio de Salud Pública
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Gisela Abreu Ruíz

Máster en Atención Primaria de Salud

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Medicina Interna

Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar

Coordinadora del Grupo Programa de la Sección Independiente de
Control del Cáncer, Ministerio de Salud Pública
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Asesores

María Caridad Rubio Hernández

Máster en Atención Integral a la Mujer

Especialista de I Grado en Oncología

Investigador Agregado. Profesor Auxiliar

Jefa de la Sección Independiente de Control del Cáncer

Ministerio de Salud Pública

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Teresa Romero Pérez

Máster en Educación Médica Superior

Especialista de II Grado en Epidemiología

Investigador Auxiliar. Profesor Titular y Consultante

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Autoría

Autor principal

Mariuska Forteza Sáez

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesor Asistente. Investigador Agregado

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Coautores

Jorge Luis Pedraye Mantilla

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Pediatría

Profesor Instructor

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

María Caridad González Carrasco

Máster en Atención Integral al Niño

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Pediatría

Profesor Instructor

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Migdalia Pérez Trejo

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesor Auxiliar

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Débora García Socarrás

Máster en Atención Integral al Niño

Especialista de I Grado en Pediatría

Especialista de II Grado en Oncología

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Jesús de los Santos Renó Céspedes

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesor Auxiliar

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Yolainy Romero Rodríguez

Especialista de I Grado en Pediatría

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

José Alert Silva

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesor Auxiliar

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Danay Corrales Otero

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Imagenología

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Dulvis Almeida Arias

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Imagenología

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Mayara Parchment Vitón

Especialista de I Grado en Oncología Médica

Aspirante a Investigador

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Heidi Chorot Ruiz

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Oncología Médica

Aspirante a Investigador

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Agustín Caamaño Losada

Licenciado en Tecnología de la Salud, especializado en Imagenología

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Lorena Sánchez Rivas

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Especialista de I Grado en Oncología Médica

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez

Mariela Infante Pérez

Máster en Atención Integral al Niño

Especialista de I Grado en Neurocirugía

Profesor Asistente

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Expertos de validación externa

Marta Longchong Ramos

Doctor en Ciencias

Especialista de II Grado en Pediatría

Especialista de II Grado en Oncología

Académica de Honor

Profesor e Investigador Titular y Consultante en Oncología Pediátrica

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Caridad Verdecia Cañizares

Doctora en Ciencias

Especialista de II Grado en Oncología

Especialista de II Grado en Cirugía Pediátrica

Profesor e Investigador Titular

Hospital Pediátrico Docente William Soler

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

José Valdés Marín

Especialista de I Grado en Pediatría

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Presentación

La presente obra integra una serie de guías que el Programa de Control del Cáncer, del Ministerio de Salud Pública de Cuba, pone por vez primera a disposición de todos los servicios de oncopediatria del país y los hospitales pediátricos, como herramienta de trabajo indispensable para la orientación de los profesionales en la toma de decisiones. Además, permitirá brindar una atención integral y estandarizada a los pacientes menores de 19 años que padecen cáncer.

El cáncer en la etapa infantojuvenil es una enfermedad rara; sin embargo, en los últimos años se aprecia un considerable incremento en la mortalidad, lo que hace que se ubique entre las primeras causas de muerte en esta etapa de la vida.

En Cuba, según datos del *Anuario Estadístico de Salud 2018*, los tumores malignos no son un problema de salud en la población menor de 1 año; estos constituyen la segunda causa de muerte en niños de 1 a 19 años, solo precedido por los accidentes.

El 22,2 % de la población cubana está representada por menores de 19 años (2 490 873) y se diagnostican entre 200 y 300 casos nuevos de cáncer cada año. Dentro de las primeras causas, y por orden, se encuentran las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas.

La red de atención integral a los niños con cáncer se organiza en nueve centros del país, todos con capacidad instalada para la atención regionalizada de los pacientes y acreditados según los parámetros establecidos por nivel de actividad. Se ubican en Pinar del Río (Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla), La Habana (Hospital Pediátrico

Docente William Soler, Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología e Instituto Nacional de Hematología), Villa Clara (Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda), Camagüey (Hospital Pediátrico Provincial Docente Dr. Eduardo Agramonte Piña), Holguín (Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción y de la Pedraja) y Santiago de Cuba (Hospital Docente Pediátrico Sur Dr. Antonio María Béguez César). El Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología y el Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez, son los centros de referencia para los enfermos que requieran tratamiento con radiaciones o se diagnostiquen con tumores del sistema nervioso central, respectivamente. Los estudios de inmunohistoquímica se realizan en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras y en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

Con el propósito de brindar atención integral a estos pacientes se ha organizado, de conjunto con la Dirección Nacional de Trabajo y Asistencia Social, un sistema de control de las necesidades intrasectoriales y extrasectoriales a través del *software* cubano ONCOPED, lo que permite conocer, en tiempo real, el nivel de solución de la enfermedad en los niños diagnosticados en el territorio nacional.

Resulta de vital importancia la discusión del caso en el grupo multidisciplinario para determinar la conducta a seguir, este se integra según las especialidades implicadas, por oncólogos, pediatras, patólogos, psicólogos, radiólogos y cirujanos pediatras, entre otros.

Nuestro agradecimiento por el esfuerzo a todos los que, de una u otra forma, hicieron posible la realización de esta guía.

Sección de Control del Cáncer, Ministerio de Salud Pública

Índice de contenidos

Capítulo 1. Tumores del sistema nervioso central/ 1

Epidemiología/ 1

Clasificación/ 2

Factores de riesgo y etiología/ 7

Métodos diagnósticos/ 9

Estudios imagenológicos/ 9

Criterios diagnósticos/ 10

Anamnesis/ 10

Exámenes complementarios/ 11

Factores generales asociados al pronóstico/ 13

Formas clínicas de presentación/ 15

Abordaje general para la atención de niños con tumores cerebrales y de médula espinal/ 15

Estrategias generales de tratamiento/ 16

Gliomas/ 18

Tumores gliales/ 19

Anatomía y biología patológica/ 19

Características clínicas y principios de tratamiento/ 21

Gliomas del tronco encefálico infantil recidivantes/ 24

Astrocitomas/ 27

Bibliografía/ 40

Capítulo 2. Ependimoma/ 45

Epidemiología/ 45

Anatomía patológica/ 46

Topografía/ 46

Clasificación histopatológica de los tumores ependimarios infantiles/ 47

Manifestaciones clínicas/ 48

Sistemática diagnóstica/ 48

Diagnóstico diferencial/ 49

Tratamiento/ 49

Supervivencia/ 50

Opciones de tratamiento después de la cirugía/ 50

Tratamiento del ependimoma infantil recidivante/ 53

Bibliografía/ 56

Capítulo 3. Meduloblastoma/ 58

Epidemiología/ 58

Histopatología/ 58

Subgrupos moleculares/ 60

Vía del Sonic Hedgehog/ 61

Vía del Wingless/ 61

Grupo 3/ 62

Grupo 4/ 62

Manifestaciones clínicas/ 62

Enfermedades asociadas/ 63

Sistemática diagnóstica/ 64

Exámenes complementarios prequirúrgicos/ 64

Exámenes complementarios posquirúrgicos/ 65

Estratificación del riesgo y factores pronósticos/ 66

Diagnóstico diferencial/ 68

Tratamiento/ 69

Cirugía/ 70

Irradiación/ 70

Quimioterapia/ 70
Recaídas/ 74
Seguimiento/ 75
Bibliografía/ 75

Capítulo 4. Tumores germinales intracraneales/ 79

Clasificación/ 79
Marcadores inmunohistoquímicos y tumorales/ 80
Factores de riesgo/ 81
Signos y síntomas/ 81
Sistemática diagnóstica/ 82
Estadificación del tumor de células germinales intracraneal/ 82
Tratamiento/ 84
 Germinomas/ 84
Bibliografía/ 89

Capítulo 5. Tumores germinales extracraneales/ 91

Clasificación histológica/ 92
Clasificación por riesgo/ 93
Tumores de células germinales malignos recurrentes en la infancia/ 94
 Sistemática diagnóstica/ 94
Localización extragonadal/ 96
 Teratomas/ 96
 Germinoma/ 96
 Carcinoma embrionario/ 97
 Tumor del saco vitelino o tumor de senos endodérmicos/ 97
Tumores de ovario/ 98
 Epidemiología/ 98
 Manifestaciones clínicas/ 99
 Diagnóstico diferencial/ 100
 Clasificación/ 100
 Sistemática diagnóstica/ 103

Clasificación por riesgo/	105
Tratamiento/	105
Tumores de testículo/	113
Epidemiología/	113
Aspectos genéticos/	113
Manifestaciones clínicas/	114
Diagnóstico diferencial/	114
Clasificación por riesgo/	115
Sistemática diagnóstica/	115
Clasificación histológica/	117
Evaluación durante el tratamiento/	117
Estadificación según <i>Pediatric Oncology Group</i> y <i>Children's Cancer Group</i> /	118
Tratamiento/	118
Bibliografía/	124



Capítulo 1

Tumores del sistema nervioso central

Los tumores cerebrales primarios son un grupo diverso de enfermedades que, unidas, constituyen el tumor sólido más común de la niñez.

Epidemiología

Cada año, en Estados Unidos se diagnostican entre 2500 y 3500 niños con tumores del sistema nervioso central. En sentido general, estos tumores tienen una presentación bimodal y poseen los picos de incidencia:

- El que ocurre en la primera década de la vida, que se presenta entre 2,2 a 2,5 casos por 100 000 niños al año, con un discreto predominio del sexo masculino de 1.1:1.
- El que aparece en la tercera y cuarta décadas de la vida, aunque algunos autores admiten su presentación con una máxima incidencia entre los 60 y 65 años.

En la edad pediátrica representan hasta el 20 % del total de tumores sólidos, precedidos por las leucemias, en algunas series, y por leucemias y linfomas, en otras. Por su localización, más del 50 % son infratentoriales (excepto en lactantes) y, por la histología, en algunas series se han publicado los datos siguientes:

- Tumores astrogiales: 60 %.
- Tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, por sus siglas en inglés) (<3 años): 23 %.
- Ependimomas (<5 años): 8 %.
- Otros: 9 %.

Clasificación

La clasificación de los tumores del sistema nervioso central se realiza sobre la base de su histología y localización; se incluyen en este grupo los infratentoriales, supratentoriales, paraselares o espinales. Para su diagnóstico y clasificación se emplean cada vez más los estudios de inmunohistoquímica, los hallazgos citogenéticos y genéticos moleculares, así como las mediciones de la actividad mitótica. Es muy probable que, en el futuro, todo ello altere la clasificación y la nomenclatura.

Tumores infratentoriales:

- Astrocitomas cerebelares: principalmente los pilocíticos, fibrilares y, con menor frecuencia, de grado alto.
- Meduloblastomas: clásicos, desmoplásicos/nodulares, de nodularidad extensa, anaplásicos o de células grandes, y otras variantes.
- Ependimomas: celulares, papilares, de células claras, tanicíticos o anaplásicos.
- Gliomas del tronco encefálico: gliomas pontinos intrínsecos o tumores intrínsecos difusos de grado alto, que se diagnostican por neurorradiografía (sin biopsia), y tumores focales, tectales y exofíticos cervicomedulares, que son de grado bajo.
- Tumores teratoideos/rabdoideos atípicos.
- Tumores del plexo coroideo: papilomas y carcinomas.
- Tumores glioneurales del cuarto ventrículo, que forman rosetas.

Tumores supratentoriales:

- Astrocitomas de hemisferio cerebral de grado bajo: astrocitomas de grado I (pilocíticos) o astrocitomas de grado II (difusos).
- Astrocitomas de grado alto o malignos: astrocitomas anaplásicos y glioblastoma (de grado III o IV).
- Gliomas mixtos (de grado bajo o alto).
- Oligodendrogliomas (de grado bajo o alto).
- Tumores neuroectodérmicos primitivos: neuroblastomas cerebrales, pineoblastomas y ependimoblastomas.
- Tumores teratoideos/rabdoideos atípicos.
- Ependimomas (celulares o anaplásicos).
- Meningiomas.
- Tumores del plexo coroideo (papilomas y carcinomas).

- Tumores de la región pineal: pineocitomas, pineoblastomas, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia y tumores papilares de la región pineal.
- Tumores neuronales y tumores gliales mixtos neuronales: gangliogliomas, astrocitoma/gangliogliomas desmoplásicos infantiles, tumores neuroepiteliales disembrionarios, tumores subependimarios de células gigantes, xantoastrocitomas pleomórficos y tumores glioneuronales papilares.
- Metástasis de neoplasias malignas extraneurales (poco frecuentes).

Tumores paraselares:

- Craneofaringiomas.
- Astrocitomas diencefálicos (tumores centrales que comprometen el quiasma, el hipotálamo o el tálamo); generalmente son de grado bajo. Tumores de células germinales (germinomas o tumores no germinomatosos).

Los tumores primarios de la médula espinal comprenden aproximadamente del 1 al 2 % de todos los tumores del sistema nervioso central, que se presentan en la infancia. Su clasificación se basa en las características histopatológicas y no difiere de la de los tumores cerebrales primarios de la niñez:

- Astrocitomas del hemisferio cerebral de grado bajo (astrocitomas grado I o astrocitomas grado II).
- Astrocitomas de grado alto o malignos: astrocitomas anaplásicos y glioblastomas (grado III o IV).
- Gangliogliomas.
- Ependimomas: a menudo son mixopapilares.

Los tumores del sistema nervioso central también se clasifican de la manera siguiente:

- Localización:
 - Intracraneales.
 - Raquimedulares.
- Edad:
 - Tumores del adulto.
 - Tumores de la infancia.
- Órgano afectado:
 - Tumores primarios.
 - Tumores metastásicos.

- Agresividad:
 - Benignos.
 - Malignos.
- Origen embrionario:
 - Endodérmico.
 - Mesodérmico.
 - Ectodérmico.

Clasificación de Bailey y Cushing:

- Astrocitoma.
- Astroblastoma.
- Oligodendroglioma.
- Ependimoma.
- Ependimoblastoma.
- Papiloma de plexos coroideos.
- Glioblastoma multiforme.
- Ganglioglioma.
- Neuroblastoma.
- Meduloblastoma.
- Meduloepitelioma.
- Pinealoma.

Clasificación de Kernohan y colaboradores:

- Astrocitoma grado I-IV.
- Oligodendroglioma grado I-IV.
- Ependimoma grado I-IV.
- Astrocitoma grado IV.
- Neuroastrocitoma grado I-IV.
- Meduloblastoma (ependimoma grado IV).

Clasificación de Rusell y Rubinstein:

- Tumores de la serie glial:
 - Astrocitoma astrocítico.
 - Astroblastoma.
 - Espongioblastoma polar.
- Tumores oligodendrogliales:
 - Oligodendroglioma.
 - Tumores del epéndima y homólogos.

- Ependimoma.
- Glioblastoma multiforme.
- Tumores de la serie neuronal:
 - Ganglioneuroblastoma.
 - Ganglioglioma.
 - Neuroblastoma.
 - Meduloblastoma.
 - Meduloepitelioma.
- Tumores del parénquima pineal:
 - Pineocitoma.
 - Pineoblastoma.

En la tabla 1 se muestra un resumen de la clasificación de los tumores del sistema nervioso central, presentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016.

Tabla 1. Extracto de la clasificación de tumores del sistema nervioso central. Organización Mundial de la Salud, 2016

Gliomas de bajo grado	Diagnóstico OMS 2016	Grado OMS
Astrocitoma difuso	Astrocitoma difuso IDH mutado	Grado II
	Astrocitoma difuso IDH nativo	Grado II
	Astrocitoma difuso NOS*	Grado II
Oligodendroglioma	Oligodendroglioma IDH mutado y 1p19q codeletado	Grado II
	Oligodendroglioma NOS	Grado II
Oligoastrocitoma	Oligoastrocitoma NOS	Grado II
Gliomas de alto grado		
Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma anaplásico IDH mutado	Grado III
	Astrocitoma anaplásico IDH nativo	Grado III
	Astrocitoma anaplásico NOS	Grado III

Tabla 1. (continuación).

Gliomas de alto grado	Diagnóstico OMS 2016	Grado OMS
Oligodendroglioma anaplásico	Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado y 1p/19q codeletado	Grado III
	Oligodendroglioma anaplásico NOS	Grado III
Oligoastrocitoma anaplásico	Oligoastrocitoma NOS	Grado III
Glioblastoma	Glioblastoma IDH mutado	Grado IV
	Glioblastoma IDH nativo	Grado IV
	Glioblastoma NOS	Grado IV
Meduloblastoma		
Meduloblastoma genéticamente definido	Meduloblastoma SHH activado y <i>p53</i> mutado	Grado IV
	Meduloblastoma SHH activado y <i>p53</i> nativo	Grado IV
	Meduloblastoma no WNT no SHH	Grado IV
Meduloblastoma histológicamente definido	Meduloblastoma clásico	Grado IV
	Meduloblastoma desmoplástico/nodular	Grado IV
	Meduloblastoma con nodularidad extensa	Grado IV
	Meduloblastoma de células grandes/anaplásico	Grado IV
	Meduloblastoma NOS	Grado IV

*NOS: no especificado, se utiliza en aquellos casos en los que el estudio molecular no se ha realizado.

Factores de riesgo y etiología

Conocer los factores de riesgo que inciden en los diferentes tipos de tumor facilita la realización del diagnóstico en un menor tiempo. En la tabla 2 se muestran los diferentes tipos de riesgo y sus factores, según el tipo de tumor.

Para realizar un diagnóstico correcto es imprescindible identificar los factores modificables o no modificables que se consideren de riesgo y que preceden la aparición de los tumores primarios malignos del sistema nervioso central:

- Factores menstruales y reproductivos: evaluar la menarquía en gliomas y meningiomas anaplásicos. Determinar los receptores de estrógenos en meningiomas anaplásicos, por la asociación entre estos y la indicación de inmunoterapia, según la positividad.
- Factores ambientales: son modificables, por tanto, se deben tener en cuenta en la profilaxis. Se incluyen el hábito de fumar, ingestión de alcohol, dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados, dieta materna rica en folatos y exposición previa a la radiación ionizante.
- Factores genéticos: se deben identificar los antecedentes de tumores cerebrales en familiares de primer grado de consanguinidad, por ejemplo, síndrome de Li-Fraumeni y neurofibromatosis, entre otros.
- Factores relacionados con polimorfismos que afectan la detoxificación, estabilidad y reparación del ADN, y la regulación del ciclo celular: en los gliomas es necesario determinar la presencia de alteraciones en la alquilación y la metilación de *MGMT* (O6 metilguanina-metiltransferasa, enzima reparadora del ADN). Las alteraciones en la regulación del ciclo celular (relacionado con el control de proliferación y apoptosis) se pueden realizar mediante la determinación de *MDM2* (*mouse doble minute clon 2*), *TP53* y *EGFR*, cuyas variaciones están demostradas en los gliomas.
- Factores inmunológicos, infecciosos y condiciones alérgicas: evaluar en pacientes con alteraciones de la IgE (inmunoglobulina E), antecedentes de infecciones por herpes virus, IgG (inmunoglobulina G) positiva para HVZ (virus del herpes zóster), estados alérgicos conocidos y enfermedades autoinmunes.

Tabla 2. Tipos de factores de riesgo y tumores asociados

Tipo	Factores	Tumores asociados
Ambientales	Radiaciones ionizantes, radiaciones intraútero, <i>Tinea capitis</i> , profilaxis de las leucemias (tratamiento intratecal)	Meningiomas
	Radiaciones electromagnéticas	Astrocitomas, neuroblastomas
	Virus: LNH + sida	
	Traumatismos craneales	Meningiomas
	Cloruro de vinilo	Gliomas
	Herbicidas/fertilizantes	Gliomas
	Disolventes orgánicos	Gliomas
Genéticos	Neurofibromatosis tipo I (EVR): gen <i>NF1</i> , cromosoma 17q11	Gliomas ópticos (quiasma) Astrocitomas, tumor glómico, tumores germinales, schwannomas
	Neurofibromatosis tipo II: gen <i>NF2</i> , cromosoma 22q11	Neurilenomas del acústico bilateral, endimomas, meningiomas
	Esclerosis tuberosa: gen <i>sct2</i> , cromosoma 16p13	Astrocitoma
	Enfermedad de Hippel-Lindau: gen <i>VHL</i> , cromosoma 3p25	Hemangioblastomas del cerebelo y médula espinal
	Síndrome de Turcott: gen <i>APC</i> , cromosoma 5q21	Glioblastomas Meduloblastomas
	Enfermedad de Garlin (síndrome de células basales): gen <i>SCB</i> , cromosoma 9q31	Meduloblastomas, meningiomas, craneofaringiomas
	Síndrome de Li-Fraumeni: gen <i>p53</i> , cromosoma 17p31	Gliomas
Imunológicos	Trasplantados, sida, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia	

Métodos diagnósticos

Estudios imagenológicos

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear han facilitado el diagnóstico de estos tumores. La resonancia magnética nuclear con gadolinio identifica la localización, focalidad y heterogeneidad, y puede remplazar la biopsia en caso de infiltración difusa. Los parámetros que se miden son los siguientes:

- Origen del tumor (cerebro medio, puente o médula).
- Patrón de crecimiento (focal o difuso).
- Dirección y extensión del crecimiento.
- Grado de ensanchamiento del tronco, dirección y grado de crecimiento exofítico.
- Intensidad de señales del tumor en comparación con el tejido cerebral circundante.
- Presencia de hidrocefalia, quistes, hemorragias o necrosis.
- Patrón de captación o no captación del gadolinio.

Existen diferencias imagenológicas entre los tumores focal y difuso que son importantes para esclarecer el diagnóstico, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Diferencias imagenológicas entre los tumores focal y difuso

Tumor focal	Tumor difuso
Márgenes bien definidos	No márgenes definidos
Ocupa menos de la mitad del segmento del tronco que afecta	Ocupa más de la mitad del segmento del tronco que afecta
Se puede extender longitudinalmente a otro segmento adyacente	Infiltra los segmentos superior e inferior al segmento de origen
Desplaza sin infiltrar el parénquima adyacente	Infiltra el parénquima adyacente
Patrón de crecimiento exofítico hacia cisternas o ventrículos continuos	Patrón de crecimiento difuso

Otras técnicas utilizadas:

- Espectrometría de protones: permite valorar el grado de malignidad de los tumores cerebrales. Los de alto grado de malignidad presentan niveles elevados de colina.
- Gammagrafía cerebral con talio 201: es útil en las recurrencias y para diferenciar los cambios que genera el tejido irradiado.
- PET con F18-fluorodesoxiglucosa: mide la glicólisis anaerobia de los tumores malignos.

Criterios diagnósticos

Se tendrán en cuenta los siguientes:

- Lesión intraaxial primaria del sistema nervioso central, cuya histología maligna se confirme mediante biopsia o cirugía citorreductora (parcial o total) o bien mediante ambas formas de confirmación.
- Clasificación del momento de la enfermedad.
- Nuevo diagnóstico (al inicio de la enfermedad).
- Recurrente (en las recaídas o en la progresión del tumor).

Anamnesis

Incluye los síntomas y signos, agrupados en las diferentes formas clínicas de presentación (déficit focal, déficit de pares craneales, epilepsia e hipertensión endocraneana), y los posibles factores de riesgo.

La presencia de convulsiones, al inicio, se observa en el 50 % de los pacientes con gliomas de bajo grado y en el 25 % de los gliomas de alto grado. Los cambios de personalidad y conductuales son factores pronósticos desfavorables en los tumores malignos (clase I).

La hipertensión intracraneal, secundaria a hidrocefalia, se presenta con mayor frecuencia en lesiones intraventriculares (gliomas de alto grado, ependimoma, meduloblastoma). La edad es el segundo factor pronóstico de importancia después de la histología: mientras más joven es el paciente, mejor es el pronóstico.

También se valorarán los factores modificables o no modificables que se consideren de riesgo y que precedan la presentación de los tumores primarios malignos del sistema nervioso central.

Exámenes complementarios

Exámenes hematológicos y hemoquímicos. Son muy útiles para evaluar las funciones renal, hepática y hematológica (incluye coagulograma).

TAC de cráneo (simple y contrastada). Permite describir la topografía, vascularización y grado de edema acompañante. Define los dos diámetros mayores de la lesión (acorde a la escala de Mac Donald), y los parámetros radiológicos de respuesta al tratamiento (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, enfermedad en progresión).

Resonancia magnética nuclear de cráneo simple, con gadolinio, mediante la técnica de difusión, perfusión y espectroscopia (en resonador de alto campo, si existe disponibilidad). Permite definir los tres diámetros del tumor, necrosis, quistes, grado de edema cerebral, vascularización, proporción de metabolitos en espectroscopia (para diferenciar lesiones benignas de malignas) y grado de malignidad, así como diferenciar la radionecrosis de la recurrencia tumoral.

Esta prueba se realizará mediante los *criterios de RANO (response assessment of neuro-oncology)*; tiene como finalidad evaluar la volumetría tumoral antes y después del tratamiento. Se indica en las primeras 72 h posteriores a la cirugía para evaluar sus resultados y planificar la radioterapia y quimioterapia, y a las 12 semanas posteriores a la radioterapia para diferenciar la radionecrosis de la recurrencia, y evaluar el nivel de respuesta acorde a los criterios de RANO (I).

Resonancia magnética nuclear del eje raquimedular, simple y con gadolinio. Se indicará en el estadiamiento de pacientes con sospecha o diagnóstico de meduloblastoma, ependimoma, glioma multicéntrico y en tumores de células germinales seminomatosos o no seminomatosos, para descartar siembras metastásicas raquimedulares.

Resonancia magnética nuclear transoperatoria de cráneo. Se utilizará un resonador de bajo campo para la evolución de pacientes con buen pronóstico, en los que se desea confirmar la resección quirúrgica completa.

SPECT con Tc⁹⁹. Evalúa el nivel de vascularización pretratamiento y la sospecha de recurrencia. Ayuda a establecer pronóstico.

PET con F18-fluorodesoxiglucosa, si estuviera disponible. Para evaluar el metabolismo celular pretratamiento y diferenciar el tumor primario del secundario y la recurrencia de la radionecrosis.

PET con metionina (11 C-MET). Para diferenciar los gliomas de alto grado de los de bajo grado.

Tractografía cerebral. Se realizará en un equipo de resonancia magnética nuclear de alto campo, previo a la cirugía de los tumores ubicados o próximos a las áreas neurológicas elocuentes (área motora, del lenguaje, de la vía visual, núcleos de la base y tallo cerebral), según los protocolos de tratamiento del Centro de Neurociencias de Cuba y mediante la fusión de imágenes, para permitir la cirugía citorreductora de estos tumores, con un daño mínimo.

Los tractos a explorar son: radiación talámica anterior, tracto corticoespinal, fascículo frontooccipital inferior, fascículo longitudinal inferior, fascículo longitudinal superior, fascículo uncinado, cíngulo asociado al giro cingulado, cíngulo hipocam-pal, fórceps mayor y fórceps menor.

Monitoreo neurofisiológico transoperatorio. Se aplicarán los protocolos de neurofisiología durante la cirugía citorreductora, en pacientes con tumores cercanos o situados en las áreas elocuentes (área motora, del lenguaje, de la vía visual, núcleos de la base y tallo cerebral), con el paciente despierto durante el procedimiento y acorde a los protocolos de neuroanestesia.

Biopsia. Se realizará la evaluación histopatológica del tejido tumoral y se clasificará según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (2007) y los criterios de mitosis, necrosis e hipervascularización.

Inmunohistoquímica del tejido tumoral. Se determinará el anticuerpo Ki-67/MIB-1 para identificar la proliferación celular (menor en gliomas de bajo grado que en anaplásicos y glioblastomas).

Determinación de la metilación o no metilación de la enzima MGMT (por PCR). Para establecer el tratamiento con quimioterapia (temozolamida) en pacientes en los que se ha confirmado metilación. Tiene valor pronóstico.

Determinación de mutaciones de IDH1 e IDH2. Las mutaciones de IDH1 son de pronóstico favorable en todos los subtipos de gliomas, por tanto, los esquemas de tratamiento serán multimodales.

Deleción de 1p19q. Su confirmación indicará la presencia de componente oligodendrogliar, con la consecuente indicación de quimioterapia. El 75 % de los oligodendrogliomas y oligoastrocitomas presentan esta deleción, lo que implica un mejor pronóstico.

Sobreexpresión de EGFR. Permite determinar el vínculo de respuesta entre los tumores que sobreexpresan el receptor y la respuesta, al inhibir esta vía molecular

con inmunoterapia (anticuerpo monoclonal nimotuzumab, asociado a radioterapia posquirúrgica).

Sobrexpresión de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Se implica en la progresión y recurrencia de los gliomas; en caso de resultar positivo se aplicará la terapia molecular anti-VEGF.

Desde el punto de vista molecular los glioblastomas se dividen en tres grupos:

- Glioblastomas de novo diagnóstico: existe amplificación del gen EGFR y ausencia de mutación de *p53*. Es más frecuente en personas mayores de 60 años y tiene un comportamiento más agresivo.
- Glioblastomas secundarios: se presenta en pacientes jóvenes, con ausencia de EGFR y mutación de *p53*.
- Glioblastomas sin mutaciones (clase I).

Determinación de marcadores tumorales en la sangre y el líquido cefalorraquídeo. Alfafetoproteína (α FP), fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β HCG), fosfatasa alcalina placentaria (FAP) y antígeno carcinoembrionario (ACE) para diferenciar los posibles tumores germinales seminomatosos y no seminomatosos de la región pineal (clase I):

- α FP: producida por las células epiteliales del saco vitelino y el hígado durante el período embrionario.
- β HCG: producida por las células del sinciotrofoblasto.
- Fosfatasa alcalina placentaria: marcador específico de germinoma.
- ACE: marcador positivo de carcinoma de seno endodérmico y carcinoma embrionario.

Otros exámenes complementarios. Se incluyen los siguientes:

- Estudios genéticos en el tejido tumoral.
- Mutación de proteína *p53* y PTEN.
- Amplificación de MDM2 (*mouse doble minute clone 2*).

Factores generales asociados al pronóstico

Factores generales:

- Estado del paciente previo al tratamiento (escala de Karnofsky [EK]): el pronóstico empeora en pacientes con EK >60 %, previo al diagnóstico. En los gliomas de alto grado la supervivencia con EK >60 es del 34 % a los 18 meses, y en aquellos con EK entre 40 y 60 es del 13 %.

- Edad: los pacientes jóvenes tienen una mayor supervivencia y mejor respuesta.
- Localización anatómica: los ependimomas infratentoriales tienen mejores tasas de supervivencia a los 5 años que los supratentoriales; los gliomas del tallo tienen un peor pronóstico que los supratentoriales y los de médula (17-50 % de supervivencia a los 5 años del tratamiento con radioterapia). Los gliomas del tálamo tienen un mejor pronóstico que los pontinos, con tasas de supervivencia de 73 y 38 % respectivamente, a los 5 años.
- Extensión de la resección quirúrgica:
 - Biopsia ≤ 10 % (peor pronóstico).
 - Resección parcial: 10-90 %.
 - Resección subtotal: 90-98 %.
 - Resección total ≥ 98 % (mejor pronóstico). El por ciento de resección debe ser confirmado mediante la resonancia magnética nuclear de cráneo, por mediciones volumétricas (acorde a los criterios de RANO).
- Momento de inicio del tratamiento adyuvante a la cirugía: comenzar durante los 21 días posteriores a la cirugía (<3 semanas), concomitante con la radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia (acorde a la histología).

Factores pronósticos en las recaídas:

- Histología.
- Edad <45 años.
- EK >70.
- Tiempo libre de progresión prolongado (buena respuesta a la radioterapia y quimioterapia).

Factores pronósticos favorables, asociados a gliomas de bajo grado (clase I):

- Edad <40 años.
- Tumor focal.
- No captación de contraste en la resonancia magnética nuclear.
- Diámetro ≤ 6 cm en la resonancia magnética nuclear.
- Tumor que no cruza la línea media.

Cada parámetro de esta escala pronóstica se evaluará con un punto para clasificar la evolución probable del tumor.

Factores pronósticos en los meningiomas anaplásicos:

- Localización.

- Histología.
- Grado de cirugía alcanzada.
- Radioterapia posquirúrgica.
- Grado de proliferación celular (Ki-67).

Formas clínicas de presentación

La hipertensión endocraneana es ocasionada por la obstrucción del líquido cefalorraquídeo, compresión o infiltración tumoral. Su sintomatología se caracteriza por cefaleas, vómitos y somnolencia aguda, en los tumores de la fosa posterior, y subaguda, en los niños mayores con cefaleas intermitentes, fatiga y cambios de la personalidad.

En el lactante, los síntomas son inespecíficos: rechazo a la toma de leche, irritabilidad, retraso en el desarrollo psicomotor y macrocefalia. Es raro el papiledema. La palidez del disco óptico es frecuente.

Tumores infratentoriales: evolucionan con ataxia, trastornos de la marcha y toma de pares craneales.

Tumores supratentoriales: evolucionan con convulsiones, trastornos de la visión y síndrome de Perineaud (*flushing*).

Tumores diencefálicos: causan anorexia, adelgazamiento e irritabilidad.

Tumores del eje hipotálamo-hipofisiario: evolucionan con trastornos visuales, panhipopituitarismo, y trastornos puberales y del desarrollo.

En ocasiones puede presentarse radiculitis, pérdida de la fuerza muscular, hiperreflexias y hemiparesias, entre otros.

Abordaje general para la atención de niños con tumores cerebrales y de médula espinal

Aspectos generales:

- En la mayoría de los tumores cerebrales infantiles se desconoce la causa.
- La terapia apropiada solo se puede seleccionar si se hace un diagnóstico correcto y se determina con precisión el estadio de la enfermedad.
- Los niños con tumores primarios del cerebro o la médula espinal constituyen un reto terapéutico importante, por lo que, para obtener resultados óptimos, es necesario el esfuerzo coordinado de los pediatras en áreas como la neurocirugía, neuropatología, radiooncología, oncología pediátrica, neurooncología, neurología, rehabilitación, neurorradiología, endocrinología y

psicología, que tengan pericia en el cuidado de pacientes con estas enfermedades.

- La radioterapia de los tumores cerebrales pediátricos requiere exigencias técnicas, por ello se administra solamente en el Instituto Nacional de Oncología, como centro de referencia nacional con amplia experiencia en esta área.
- Los niños que presentan tumores del cerebro y la médula espinal se deben considerar para participar en un ensayo clínico. La supervivencia del cáncer infantil ha avanzado, como resultado de los ensayos clínicos que intentan mejorar el tratamiento disponible, aceptado hoy en día como estándar.
- Más del 70 % de los niños a quienes se les diagnostican tumores cerebrales sobreviven más de 5 años a partir del diagnóstico, sin embargo, las tasas de supervivencia varían ampliamente según el tipo y estadio del tumor.
- Las secuelas relacionadas con la presencia inicial del tumor y el tratamiento posterior son comunes. Con frecuencia se observan efectos debilitantes sobre el crecimiento y el desarrollo neurológico después de la radioterapia, sobre todo en los niños más pequeños. Cada vez se diagnostican más tumores secundarios en sobrevivientes.
- El tratamiento a largo plazo es complejo y exige un abordaje multidisciplinario.

Estrategias generales de tratamiento

Al aplicar esta estrategia se tendrán en cuenta los aspectos siguientes:

- La cirugía es favorecida por el diagnóstico precoz, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear.
- Se reserva la craneostomía con cirugía radical para los tumores de más fácil acceso, y la radiocirugía para los tumores pequeños.
- La cirugía radical a veces está limitada por la localización del tumor, el tamaño o crecimiento infiltrativo y la incapacidad de resecarlo.
- Los tumores profundos o en regiones de funcionabilidad importante tienen un mayor riesgo.
- La cirugía estereotáxica es un procedimiento mínimamente invasivo que permite resecar el tumor con incisiones pequeñas de la piel y el cráneo, evitar lesiones en el tejido circundante, disminuir la mortalidad y dejar menos secuelas cosméticas. Mediante la tomografía axial computarizada y

la resonancia magnética nuclear permite, además, tratar lesiones vasculares, epilepsias, catéteres de derivación ventricular y extraer cuerpos extraños.

- Las limitaciones de la cirugía están dadas por errores o distorsiones de la localización de la masa por retracción del tejido, inflamación de la lesión, hemorragia o drenaje del líquido cefalorraquídeo o del quiste durante la cirugía, y falta de precisión en la resonancia magnética nuclear o la tomografía axial computarizada. Se incluyen también los errores en la posición o inmovilización del paciente y la falta de espacio adecuado o del tiempo para el montaje de los aparatos.
- Las principales complicaciones de la radioterapia incluyen: edema cerebral, alopecia temporal, radiodermitis aguda o crónica (húmeda o seca), otitis, síndrome de somnolencia, anorexia y cefalea moderada. A largo plazo pueden presentarse trastornos del crecimiento y del desarrollo neurológico, y tumores secundarios.
- El meduloblastoma es el tumor del sistema nervioso central más sensible a la radioterapia, cuando se aplica Co-60 craneoespinal posoperatorio.
- Las dosis estándares varían entre 55 y 60 Gy, con un margen de 1-2 cm. En la médula espinal no se deben dar más de 35 Gy.
- En los niños menores de 3 años no se excederá de 45 Gy sobre el tumor primario y de 24 Gy en la médula espinal, mediante la técnica de escalera.
- Se desconoce la función específica de la quimioterapia en los tumores del sistema nervioso central. Entre las principales limitaciones se incluyen la barrera hematoencefálica, las drogas liposolubles y la no existencia de un protocolo óptimo para el tratamiento. Los esteroides pueden aumentar o disminuir el transporte de las drogas utilizadas.
- Las drogas más empleadas son: derivados del platino, agentes alquilantes, nitrosureas, citarabina, procarbacin, dexametasona y vincristina. En la actualidad se emplean la temozolamida y los anticuerpos monoclonales.

Indicaciones de la radioterapia: dependen de la localización y la histología:

- Volumen: se consideran la extensión anatómica y el área potencial de crecimiento o recaída (tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear).
- Radioterapia a todo el cráneo: solo en tumores multifocales.
- Radioterapia craneoespinal: cuando se extiende al espacio subaracnoideo.

Efecto de las radiaciones ionizantes en el cerebro:

- Reacciones agudas: durante el tratamiento.
- Reacciones subagudas: desde varias semanas hasta 2 o 3 meses del tratamiento.
- Reacciones tardías: desde varios meses hasta años después del tratamiento.

Técnicas:

- Convencional extendida: es la más común.
- Conformacional tridimensional (3D-CRT): protege 30 % más del tejido normal.
- Radioterapia de intensidad moderada.
- Radiocirugía estereotáctica.
- Braquiterapia: yodine 125, iridium 192 y oro 198.

Gliomas

Los gliomas del tronco encefálico se clasifican según su ubicación, aspecto radiográfico e histología (cuando se obtiene). Se pueden presentar en la protuberancia, el cerebro medio, el techo del mesencéfalo, el dorso de la médula en la unión cervicomedular o en regiones múltiples del tronco encefálico. El tumor puede implicar, de forma contigua, los pedúnculos cerebelosos, el cerebelo, la columna cervical o el tálamo.

La mayoría de los gliomas del tronco encefálico que se presentan en la infancia son astrocitomas fibrilares difusos que involucran la protuberancia (gliomas pontinos intrínsecos difusos), con complicación contigua frecuente en otros sitios del tronco encefálico.

El pronóstico de estos tumores es extremadamente desfavorable. Los astrocitomas pilocíticos focales tienen un pronóstico más favorable, estos se originan con mayor frecuencia en el techo del mesencéfalo, focalmente dentro del puente o en la unión cervicomedular, donde son, a menudo, exofíticos y tienen un pronóstico mucho mejor que los tumores intrínsecos difusos.

Las características genómicas de los gliomas pontinos intrínsecos difusos parecen ser diferentes de la mayoría de los restantes gliomas infantiles de grado alto, y de aquellos gliomas de grado alto en adultos. Aproximadamente el 80 % de los gliomas pontinos intrínsecos difusos tienen una mutación en un aminoácido específico, en uno de dos genes de la histona H3 (H3F3A o HIST1H3B). Estas

mutaciones son menos comunes en los gliomas infantiles de grado alto, que no se localizan en el tronco encefálico, y son poco comunes en los gliomas de grado alto, en los adultos.

Otras alteraciones genómicas recurrentes en el glioma pontino intrínseco difuso incluyen la amplificación del receptor de factor de crecimiento derivado de plaqueta alpha (PDGFRA) en aproximadamente el 30 % de los casos, con tasas más bajas de amplificaciones, observadas para otros receptores de las tirosinas cinasas, por ejemplo, MET, IGF1R. Estos tumores muestran generalmente una eliminación del gen *p53* en el cromosoma 17p. Del mismo modo, el perfil de expresión genética de los gliomas pontinos intrínsecos difusos difiere del que se presenta en los gliomas infantiles de grado alto, que no son del tronco encefálico.

Los tumores primarios del tronco encefálico se diagnostican más a menudo sobre la base de los hallazgos clínicos y mediante los estudios de imágenes neurológicas, como la resonancia magnética.

En sentido general, no es necesario hacer una confirmación histológica de los presuntos gliomas pontinos intrínsecos difusos. Se puede indicar la biopsia o la resección de aquellos tumores del tronco encefálico que no son difusos e intrínsecos, o bien ante la incertidumbre diagnóstica en los hallazgos imagenológicos. Los métodos nuevos que se utilizan para realizar la biopsia estereotáctica la hacen más inocua.

Tumores gliales

Los tumores gliales constituyen más de la mitad de todos los tumores cerebrales que se presentan en los niños. La sintomatología, el tratamiento y el pronóstico dependen de su ubicación.

Anatomía y biología patológica

La clasificación anatomopatológica se ha vuelto más precisa con el tiempo. Más allá de la noción de benignidad o malignidad, introducida por los grados de Kernohan, se describen varios tipos histológicos:

- Tumores gliales de bajo grado: constituyen el tipo histológico más común en los niños, la mayoría aparece antes de los 20 años de edad. Los astrocitomas pilocíticos se corresponden con los astrocitomas grado I de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Generalmente son tumores de crecimiento lento y progresivo, que se puede detener de manera

espontánea. Incluso, existen reportes de regresiones excepcionales sin tratamiento.

Desde el punto de vista histológico es un tumor astrocítico de baja celularidad, que contiene, en proporciones variables, células bipolares compactas con fibras de Rosenthal (positivas para GFAP), y una textura suelta de células multipolares con microcistos y cuerpos granulares. Su aspecto microscópico tiene variantes que pueden dificultar el diagnóstico. Los astrocitomas pilocíticos se pueden desarrollar en el sistema nervioso central, desde el nervio óptico hasta el cono terminal de la médula espinal. Es el tumor más frecuente de neurofibromatosis tipo I, principalmente en la localización de las vías ópticas.

Existen otras variantes histológicas de los astrocitomas grado II, fibrilares, gemistocíticos y astrocitomas protoplasmáticos, que se pueden presentar en los niños, aunque son más raros.

- Tumores gliales, de alto grado de malignidad: se sitúan principalmente al nivel del tronco cerebral y con menor frecuencia en los hemisferios cerebrales. También se presentan los astrocitomas anaplásicos, que se corresponden con el grado III de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, cuyos criterios de malignidad son, por lo general, atipias nucleares, actividad mitótica significativa y glioblastomas de grado IV, que incluyen proliferación vascular y necrosis.

Los gliomas malignos que se presentan en el niño no tienen las mismas características biológicas que los de los adultos; sin embargo, las mutaciones del gen *p53* se encuentran en el 35 % de los astrocitomas de bajo grado, sean pilocíticos o no pilocíticos.

- Oligodendrogliomas: en ausencia de un marcador inmunohistoquímico específico, su diagnóstico se basa esencialmente en la morfología. Se distinguen los oligodendrogliomas grado II moderadamente celulares, con calcificaciones y quistes que son comunes. La presencia de actividad mitótica, proliferación vascular o necrosis significativa indica la existencia de un oligodendroglioma anaplásico grado III. Los tumores oligoastrocíticos mixtos grado II o III son comunes.

Citogenéticamente, la pérdida de los cromosomas 1p y 19q se asocia con una tasa de respuesta elevada y sostenida a la quimioterapia y la radioterapia. En ausencia de la pérdida del cromosoma 1p, la presencia de anomalías citogenéticas de los glioblastomas primarios (pérdida del cromosoma

10, ausencia de mutación de *p53*, amplificación de EGFR y presencia de una mutación de PTEN), se asocian a un mal pronóstico, a la pérdida del gen supresor de tumores *p16* y a un elevado índice de proliferación.

Los oligodendrogliomas grado II, a veces calcificados, son tumores epi-leptogénicos de evolución lenta. En las imágenes se observan como tumores sólidos, aunque a veces son quísticos o calcificados, con muy poco contraste.

Los oligodendrogliomas anaplásicos son tumores infiltrantes. El aumento del contraste anular, denominado oligodendroglioma del grupo B, significa la existencia de una actividad angiogénica alta y constituye un factor de mal pronóstico.

Características clínicas y principios de tratamiento

El tratamiento de elección para los astrocitomas de bajo grado es la resección quirúrgica completa. En los casos de resección incompleta o imposible, la radioterapia se ha utilizado ampliamente para estabilizar la progresión tumoral; sin embargo, las consecuencias perjudiciales de la irradiación han llevado a restringir las indicaciones.

En los niños, los protocolos de quimioterapia se han desarrollado durante más de 10 años, con resultados interesantes, y es probable que conduzcan a regresiones tumorales significativas o estabilizaciones progresivas del tumor para evitar o retrasar el tiempo de irradiación.

Astrocitoma del cerebelo

De todos los tumores cerebrales, los astrocitomas del cerebelo son los que presentan un mejor pronóstico. La mayoría son astrocitomas pilocíticos bien definidos, a menudo quísticos, que se desarrollan en el vermis o los hemisferios cerebelosos. Se caracterizan por la presencia de signos clínicos de hipertensión intracraneal y disfunción cerebelosa.

Cuando la escisión quirúrgica macroscópica completa es posible, favorece que el niño se cure. En menos del 10 % de los pacientes, si el tumor invade los pedúnculos cerebelosos o el tronco cerebral, la escisión puede ser incompleta. Durante el seguimiento se muestra que menos de la mitad de los residuos tumorales giran y requieren reoperación. La quimioterapia o la radiación son excepcionalmente necesarias.

Gliomas de las vías ópticas

Los gliomas de las vías ópticas tienen una evolución muy variable; se pueden estabilizar y no requerir tratamiento. En muchos casos, en pacientes con

neurofibromatosis tipo 1 (NF1), pueden ser sintomáticos o asintomáticos, y apenas la mitad de estos dará lugar a síntomas clínicos progresivos. Por tanto, las decisiones terapéuticas deben ser analizadas en el equipo multidisciplinario para evitar exponer a los pacientes a un riesgo terapéutico injustificado.

La resección quirúrgica solo es curativa, en caso de glioma unilateral de un nervio óptico sin invasión del quiasma, situación que es poco frecuente. Si se retiene la visión del ojo afectado, el enfoque conservador alternativo a la cirugía es la radioterapia conformacional localizada y la terapia estereotáctica o de protones.

En la mayoría de los pacientes estos tumores invaden el quiasma en estructuras más o menos adyacentes, por lo que se tratan con un enfoque combinado que cada vez exige más quimioterapia. La cirugía permite la resección de la extensión exofítica del tumor, el drenaje de quistes y la descompresión de un nervio óptico. La radioterapia local requiere dosis de 50 a 55 Gy.

Gliomas del tronco cerebral

Los gliomas malignos intrínsecos difusos y de alto grado, que se localizan en la protuberancia, representan el 80 % de los tumores del tronco encefálico y presentan una sintomatología clínica rápidamente progresiva (parálisis del par craneal, síndrome piramidal y trastornos del comportamiento).

Estos tumores tienen un pronóstico desfavorable. Hasta hoy, ni la quimioterapia a dosis convencional o alta, ni la radiación hiperfraccionada a dosis altas han mejorado este pronóstico. La irradiación a una dosis de 55 Gy proporciona una mejoría de la sintomatología clínica; sin embargo, la supervivencia media es de 10 meses.

Gliomas pontinos intrínsecos difusos

El tratamiento convencional de los gliomas pontinos intrínsecos difusos consiste en la aplicación de radioterapia a las áreas afectadas, en fracciones únicas diarias, a una dosis que oscila entre 54 y 60 Gy, administradas de forma local en el sitio primario del tumor. Este tratamiento beneficia temporalmente a la mayoría de los pacientes; sin embargo, más del 90 % morirá en un plazo de 18 meses, a partir del diagnóstico.

La radioterapia hipofraccionada no mejora la supervivencia. Se han realizado estudios que evalúan la eficacia de varios radiosensibilizadores para mejorar los efectos terapéuticos de esta modalidad, pero, hasta ahora, no se ha podido mostrar una importancia significativa en los resultados. Los cambios inducidos por la radiación se presentan unos meses después de finalizar la radioterapia.

En relación con la quimioterapia para el tratamiento de los pacientes recién diagnosticados con gliomas pontinos intrínsecos difusos, no se ha demostrado su utilidad. Actualmente no existe una estrategia quimioterapéutica (incluyendo la neoadyuvante, simultánea, supervivencia posradiación o inmunoterapia) que haya mostrado mejoría en la supervivencia a largo plazo de estos pacientes.

De forma similar, los estudios que utilizan la terapia de dosis alta de quimioterapia ablativa de la médula ósea, con rescate autólogo de células madre hematopoyéticas, no han resultado eficaces para prolongar la supervivencia.

En lactantes con gliomas pontinos intrínsecos difusos casi siempre se excluye la radioterapia y solo se aplican enfoques quimioterapéuticos.

Tumores del tronco encefálico de bajo grado

Con frecuencia son exófitos y bulbares, y se benefician con una escisión satisfactoria. En caso de que la escisión sea incompleta, se priorizarán los tratamientos conservadores. Si el tumor es progresivo, se recomienda la aplicación de quimioterapia.

Gliomas hemisféricos

Los gliomas de bajo grado, que se ubican en los hemisferios cerebrales, representan un pequeño grupo de tumores, a menudo epileptogénicos en los niños. Su tratamiento es quirúrgico.

Los gliomas de alto grado se desarrollan, sobre todo, en niños mayores y tienen la misma presentación clínica y el mismo mal pronóstico que los glioblastomas del adulto. Sin embargo, se ha observado una supervivencia prolongada en casos de astrocitomas anaplásicos completamente resecados e irradiados. El empleo de la quimioterapia ha cambiado poco el pronóstico de estos tumores. Algunos gliomas de alto grado, diagnosticados en niños menores de 3 años, se han tratado con éxito mediante la cirugía y la quimioterapia, sin irradiación.

Los astrocitomas pilocíticos se caracterizan por dolor espinal y déficit motor en las extremidades, asociado a trastornos esfinterianos de mayor o menor intensidad. En la resonancia magnética nuclear las imágenes se presentan como tumores intramedulares, a menudo diseminados en varios pisos, y con áreas quísticas (visibles cuando se aplica la inyección de un medio de contraste).

La escisión quirúrgica generalmente se realiza de inmediato, y gracias a los avances obtenidos en la neurocirugía se permite, al menos, realizar una exéresis subtotal en más de la mitad de los pacientes. En caso de una escisión incompleta, se recomienda realizar la monitorización clínica y radiológica; si se observa

la progresión del tumor, se inicia la quimioterapia, que ha brindado resultados alentadores o se evalúa la combinación de cirugía con quimioterapia para mejorar el pronóstico funcional.

Los tumores gliales malignos de la médula espinal son excepcionales y tienen un pronóstico desfavorable.

Neurofibromatosis

Los niños con neurofibromatosis tipo I y gliomas del tronco encefálico tienen un pronóstico diferente al de otros pacientes que presentan lesiones intrínsecas. Algunos pacientes con neurofibromatosis tienen, como antecedentes, una larga lista de síntomas y otros se identifican a partir de los análisis que se realizan al inicio para la detección de la enfermedad; por tanto, se puede establecer un período de observación antes de iniciar cualquier tratamiento. Los niños con gliomas del tronco encefálico pueden presentar un crecimiento lento del tumor y no necesitar tratamiento específico durante años.

Gliomas del tronco encefálico infantil recidivantes

Gliomas pontinos intrínsecos difusos

El pronóstico es sombrío y la evolución de la lesión pontina se presenta 1 año después de haber concluido la radioterapia. En la mayoría de los casos no se recomienda realizar la biopsia ante el avance clínico o radiológico de la enfermedad.

Hasta hoy no existe ningún régimen de rescate que evidencie el incremento de la supervivencia. Se recomienda incluir a los pacientes en ensayos con nuevos enfoques terapéuticos, debido a que los fármacos estándares utilizados no han mostrado una actividad clínicamente significativa. Se deben ofrecer, además, los cuidados paliativos de forma simultánea, con independencia del tratamiento que se administre (dirigido o no a la enfermedad).

Gliomas del tronco encefálico focales o de bajo grado

Ante la sospecha de una recidiva es necesario realizar una evaluación completa para determinar la extensión de la lesión, así como la toma de biopsia o resección tumoral si se sospechan otras entidades clínicamente indistinguibles de esta, con las que se puede hacer el diagnóstico diferencial (tumores secundarios y necrosis cerebral relacionada con el tratamiento).

Otras pruebas diagnósticas, como la tomografía por emisión de positrones, espectroscopia por resonancia magnética y la tomografía computarizada por emisión de fotón único, no han demostrado fiabilidad para distinguir la necrosis ocasionada por una recidiva tumoral en los gliomas del tronco encefálico.

Las consideraciones que se tomen en relación con el tratamiento, en el momento de la recidiva, dependerán del tratamiento anterior e incluyen:

- Otra resección quirúrgica.
- Irradiación (incluye la radioterapia conformal tridimensional).
- Quimioterapia (el empleo de carboplatino y vincristina resulta eficaz en niños con gliomas exofíticos de bajo grado, recidivantes).

La indicación de una intervención quirúrgica tiene que ser personalizada, según el tipo inicial de tumor, su ubicación dentro del tronco encefálico, la duración entre el tratamiento inicial y la aparición de la masa tumoral, y el cuadro clínico.

Los astrocitomas infantiles y otros tumores de origen glial se pueden presentar en cualquier sitio del sistema nervioso central, aunque cada tipo de tumor tiene preferencia por uno de estos. En la tabla 4 se describen los sitios más afectados, según el tipo de tumor.

Tabla 4. Astrocitomas infantiles y otros tumores de origen glial, según los sitios de preferencia en el sistema nervioso central

Tipo de tumor	Sitios de preferencia en el sistema nervioso central
Astrocitoma pilocítico	Nervio óptico, quiasma óptico e hipotálamo, tálamo y ganglio basal; hemisferios cerebrales, cerebelo, tronco encefálico y médula espinal (poco frecuente)
Xantoastrocitoma pleomórfico	Localización superficial en el cerebro (con preferencia por los lóbulos temporales)
Astrocitoma difuso (incluso el fibrilar)	Cerebro (lóbulos frontales y temporales), tronco encefálico, médula espinal, nervio óptico, quiasma óptico, vías ópticas, hipotálamo y tálamo
Astrocitoma anaplásico, glioblastoma	Cerebro, ocasionalmente cerebelo, tronco encefálico y médula espinal
Oligodendrogliomas	Cerebro (con preferencia por el lóbulo frontal, seguido de los lóbulos temporales, parietales y occipitales), cerebelo, tronco encefálico y médula espinal

Tabla 4. (continuación).

Tipo de tumor	Sitios de preferencia en el sistema nervioso central
Oligoastrocitoma	Hemisferios cerebrales (con preferencia por el lóbulo frontal, seguido del lóbulo temporal)
Gliomatosis cerebral	Cerebro, con compromiso del tronco encefálico o sin este, cerebelo y médula espinal

Más de 80 % de los astrocitomas localizados en el cerebelo son de bajo grado (grado pilocítico I) y a menudo quísticos. El resto se corresponde mayormente con astrocitomas difusos grado II y los malignos son poco frecuentes.

Los niños con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) son más propensos a los astrocitomas grados I y II (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud) en las vías ópticas; aproximadamente el 20 % de todos los pacientes lo presentan. El tumor se puede detectar en niños asintomáticos (durante las evaluaciones sistemáticas) o cuando se presenta un déficit neurológico estático o un déficit visual aparente.

En los pacientes asintomáticos no es frecuente obtener la confirmación histológica; en ocasiones, cuando se realiza la biopsia, se diagnostican astrocitomas predominantemente pilocíticos (grado I), antes que fibrilares (grado II). En sentido general, los tumores incidentales que se detectan mediante exploraciones de vigilancia no necesitan tratamiento, a diferencia de aquellas lesiones sintomáticas o que tienen una progresión desde el punto de vista radiológico.

Las alteraciones genómicas que comprometen el *BRAF* son muy comunes en casos esporádicos de astrocitoma pilocítico y desencadenan la activación de la vía ERK/MAPK. La activación de *BRAF* ocurre, por lo general, como consecuencia de la fusión genética entre *KIAA1549* y *BRAF*, que produce una proteína de fusión sin el dominio regulador *BRAF*. Dicha fusión se observa en la mayoría de los astrocitomas infratentoriales o de la línea media y está presente, con menor frecuencia, en otros tumores supratentoriales (hemisféricos).

Otras alteraciones genómicas en los astrocitomas pilocíticos también pueden activar con menor frecuencia la vía ERK/MAPK, por ejemplo: fusiones alternativas de genes, reordenamientos *RAF1*, mutaciones de *RAS* y mutaciones de *BRAF* en el punto V600E. Dado el papel que desempeña la deficiencia NF1 para activar la vía ERK/MAPK, las alteraciones genómicas activantes *BRAF* son poco comunes en el astrocitoma pilocítico relacionado con la NF1.

Las características moleculares de los astrocitomas infantiles de grado alto muestran algunas semejanzas con las aberraciones genéticas que se observan en los glioblastomas del adulto (surgen de gliomas de bajo grado preexistentes), que también se conocen como glioblastoma secundario. Estos incluyen una incidencia alta de mutaciones *TP53*, una incidencia baja de mutaciones *PTEN* y *P16INK4A*, y la presencia de la sobreexpresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas/receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF/PDGFR).

La incidencia de mutaciones *IDH1* es baja en los niños y aumenta con la edad (población adolescente y adulta joven). Las mutaciones en la histona *H3.3* (*H3F3A*) están presentes en aproximadamente un tercio de los astrocitomas infantiles de grado alto; en la mayoría de estos casos también se presentan mutaciones *TP53*. Los astrocitomas infantiles de grado alto con mutaciones *H3F3A* a menudo tienen, además, mutaciones en la alfa talasemia/*mental retardation syndrome X linked* (*ATRX*), un gen que codifica una proteína que participa en la remodelación de la cromatina. Estos hallazgos indican que una proporción importante de astrocitomas infantiles de grado alto se relacionan con procesos necesarios para establecer una arquitectura normal de la cromatina.

El perfil molecular del oligodendroglioma en los pacientes pediátricos no muestra deleciones de 1p o 19q, como las que se encuentran en el 40 al 80 % de los pacientes adultos. El oligodendroglioma infantil aloja a *MGMT*, un gen promotor de la metilación, presente en la mayoría de los tumores.

La gliomatosis cerebral es un glioma difuso que presenta un compromiso generalizado de los hemisferios cerebrales donde se aloja; a menudo se extiende caudalmente para afectar el tronco encefálico, el cerebelo o la médula espinal. Rara vez surge en el cerebelo y se disemina rostralmente. Las células neoplásicas que la forman son, con mayor frecuencia, astrocitos, y en algunos casos, oligodendroglías. Inicialmente puede responder al tratamiento, pero en general tiene un pronóstico desfavorable.

Astrocitomas

Astrocitomas de grado bajo

Los astrocitomas de grado bajo (grado I [pilocítico] y grado II) tienen un pronóstico relativamente favorable, y de manera particular en las lesiones circunscritas de grado I, donde es posible una escisión completa. La diseminación del tumor –cuando se presenta– se produce por extensión contigua; la diseminación a otros sitios del sistema nervioso central es poco común.

Aunque la metástasis no es frecuente, los tumores pueden ser de origen multifocal, sobre todo cuando se relacionan con la NF1. Entre los factores pronóstico desfavorables se incluyen la edad temprana, la histología fibrilar y la imposibilidad de lograr una resección completa.

Astrocitomas de grado alto

Con frecuencia, estos tumores son invasivos, se extienden localmente y tienden a presentarse por encima del tentorium. Se puede presentar diseminación por la vía del espacio subaracnoideo, aunque existen evidencias de metástasis fuera del sistema nervioso central: estas son infrecuentes hasta que se presentan recaídas locales múltiples.

Los marcadores biológicos, como la sobreexpresión de *p53* y el estado de la mutación, pueden ser factores pronósticos útiles en los pacientes con gliomas de grado alto. El índice de rotulación MIB-1 es un marcador de actividad celular proliferativa que predice los resultados en los tumores cerebrales malignos de la infancia.

Tanto la clasificación histológica como la evaluación de la actividad proliferativa se relacionan de forma independiente con la supervivencia. Los pacientes más jóvenes con astrocitoma de grado alto tienen un pronóstico desfavorable; sin embargo, aquellos que presentan astrocitoma anaplásico y en los que es posible un resecado macrocítico total, el pronóstico es más favorable.

Presentación de la enfermedad

Los síntomas que se presentan en el astrocitoma infantil dependen de los factores siguientes:

- Ubicación del tumor en el sistema nervioso central.
- Tamaño tumoral.
- Índice de crecimiento.
- Edad cronológica.
- Desarrollo del niño.

Tratamiento de los astrocitomas infantiles de grado bajo

El tratamiento de los astrocitomas infantiles de grado bajo se basa en cuatro pilares fundamentales:

- Cirugía.
- Observación.
- Radioterapia.
- Quimioterapia.

Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica

Para desarrollar una atención sanitaria óptima, el tratamiento debe estar guiado por un equipo multidisciplinario, integrado por especialistas con experiencia en el tratamiento de los tumores cerebrales infantiles (Instrucción No. 1/2007).

En los lactantes y los niños de menor edad, los astrocitomas de grado bajo que se presentan en el hipotálamo pueden provocar el síndrome diencefálico (estado de demacración que incapacita al niño para sobrevivir o estado de aparente euforia). Estos pueden presentar pocos hallazgos neurológicos, sin embargo, en ocasiones se manifiestan con macroencefalia, letargo intermitente y trastornos visuales. La ubicación de estos tumores dificulta el enfoque quirúrgico, por lo que no siempre se realiza biopsia. Esto resulta más significativo en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1), en los que el tumor tiene un origen multifocal.

En los niños con astrocitomas de las vías ópticas de grado bajo, las opciones de tratamiento se aplican con la finalidad de mejorar la supervivencia y estabilizar la función visual. Los niños con tumores aislados del nervio óptico tienen un mejor pronóstico que aquellos con lesiones que afectan el quiasma o se diseminan por la vía óptica.

Los niños con NF1 también tienen un mejor pronóstico, sobre todo cuando el tumor se presenta en los que están asintomáticos en el momento del examen. La observación es una opción útil en pacientes con NF1 o en aquellos que presentan masas no evolutivas. Existen evidencias de regresión espontánea de gliomas de las vías ópticas, en niños con NF1 o sin esta.

Cirugía. El resecado quirúrgico es el tratamiento primario para el astrocitoma infantil de grado bajo y su viabilidad se determina de acuerdo con la ubicación del tumor. En el 90 al 95 % de los casos se puede obtener una remoción completa o casi completa de los tumores pilocíticos que se presentan en el cerebelo. De igual forma, los tumores hemisféricos circunscritos (grado I) con frecuencia son susceptibles a un resecado quirúrgico completo. En los niños con lesiones aisladas del nervio óptico y síntomas evolutivos, el resecado quirúrgico completo o la radioterapia local pueden ocasionar una supervivencia sin evolución prolongada.

Los astrocitomas difusos pueden ser menos factibles al resecado total, lo cual puede ser la causa de una evolución desfavorable. Se desconoce cuál es el alcance de la resección que se necesita para obtener la curación, debido a que los pacientes con tumores residuales microscópicos e incluso macrocíticos pueden experimentar, luego de una cirugía, una supervivencia sin evolución a largo plazo, sin tratamiento posoperatorio.

Los astrocitomas de grado bajo, ubicados en las estructuras medias (hipotálamo, tálamo, tronco encefálico y médula espinal) se pueden reseca de forma

dinámica para lograr el control de la enfermedad, sin embargo, estas resecciones pueden dejar una secuela neurológica significativa, sobre todo en los niños menores de 2 años.

Algunas lesiones enraizadas son de naturaleza infiltrante, por lo que no es apropiado realizar un resecado quirúrgico extenso, y solo se debe tomar muestra para biopsia. Es necesario personalizar las opciones de tratamiento en aquellos pacientes con tumores que no se han resecado completamente. Se incluyen:

- Observación.
- Una segunda resección.
- Quimioterapia.
- Radiación.
- Combinación de quimioterapia con radioterapia.
- Desviación o derivación del líquido cefalorraquídeo.

Observación. En las primeras 48 h, luego del resecado, se debe realizar una resonancia magnética posoperatoria (según los criterios del Children's Oncology Group [COG]). Posteriormente y de forma periódica se realizarán exploraciones de vigilancia para los tumores resecados completamente, ya que el resultado que se obtiene en este período (de 3 a 6 meses) es incierto.

La observación también es válida para los pacientes con resección parcial del tumor, en los que no es necesario aplicar tratamiento oncoespecífico, en particular cuando se prevé un crecimiento tumoral lento. Aproximadamente en el 50 % de los pacientes tratados con resección total, la enfermedad puede permanecer sin avance entre 5 y 8 años. Esta afirmación apoya la estrategia de establecer la observación en pacientes seleccionados.

Radioterapia. La radioterapia se indica cuando se confirma la presencia de enfermedad evolutiva, aunque su inicio se puede aplazar por la aplicación de la quimioterapia, estrategia que se emplea en niños de menor edad. Con la radioterapia se logra el control de la enfermedad en niños con gliomas quiasmáticos y gliomas de las vías posteriores, aunque puede provocar secuelas relacionadas con problemas de tipo intelectual y endocrino, daño cerebrovascular y aumento del riesgo de tumores secundarios.

Una alternativa de la radioterapia inmediata es la resección quirúrgica parcial; sin embargo, no resulta claro cuántos pacientes podrían presentar una enfermedad estable y durante cuánto tiempo. En los pacientes con NF1 se aplican la radioterapia y fármacos alquilantes, como último recurso, debido al riesgo elevado de inducir efectos neurológicos tóxicos y segundos cánceres. Estos niños están expuestos a un mayor riesgo de presentar tumores secundarios, relacionados con la radiación y la morbilidad causada por los cambios vasculares.

A los pacientes con glioma de grado bajo se les indica la radioterapia mediante la aplicación de los enfoques de *radioterapia conformada o radiocirugía estereotáctica*, ya que reducen la aparición de toxicidades agudas y a largo plazo, relacionadas con esta modalidad terapéutica.

Quimioterapia. La quimioterapia es apropiada en pacientes con NF1 y en niños de menor edad. Su aplicación permite la reducción tumoral y la prórroga del inicio de la radioterapia en la mayoría de los pacientes. En los niños con gliomas hipotalámicos y síndrome diencefálico que responden al tratamiento se logra la reducción del tumor y la ganancia del peso corporal.

Los regímenes de tratamiento más utilizados en los gliomas de grado bajo, evolutivos o sintomáticos no resecables, son el carboplatino con vincristina o sin esta, o una combinación de tioguanina, procarbazona, lomustina y vincristina. En los niños con astrocitoma evolutivo de bajo grado se emplean otros esquemas quimioterapéuticos con regímenes multifármacos, sobre la base de las sales de platino y la temozolamida.

Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica para la enfermedad recidivante

Los astrocitomas infantiles de grado bajo (recidivantes) se presentan varios años después del tratamiento inicial. La enfermedad recidivante se encuentra por lo general en el sitio del tumor primario, aunque se reportan casos de enfermedad multifocal o ampliamente diseminada en otros sitios intracraneales y en la leptomeninge espinal. La mayoría de los niños con astrocitomas fibrilares de grado bajo que recidivan, presentan lesiones de grado bajo; sin embargo, existe la posibilidad de que estas se transformen en malignas.

En el momento de la recidiva se indica una evaluación completa, con el objetivo de determinar su extensión. Para confirmar la recaída es necesario realizar una toma de muestra por biopsia o resecado quirúrgico, que tiene como finalidad diferenciarla de otras entidades, entre estas los tumores secundarios y la necrosis cerebral producida por el tratamiento.

La decisión de una intervención quirúrgica debe ser personalizada, sobre la base del tipo de tumor inicial, el período entre el tratamiento inicial y la reaparición de una masa como lesión, así como del cuadro clínico. De igual forma, el plan terapéutico también será personalizado: se tendrán en cuenta la edad del paciente, la ubicación del tumor y el tratamiento previo. Si los pacientes no han recibido radioterapia, la radioterapia local es el tratamiento habitual.

En los niños que presentan gliomas de grado bajo, con indicación de radioterapia, se aplica el enfoque de radioterapia conformada, ya que reduce la aparición de toxicidades agudas y a largo plazo, relacionadas con esta modalidad terapéutica.

La radioterapia o la quimioterapia son opciones para aquellos que fueron tributarios de la cirugía y cuya enfermedad evoluciona. Si la recidiva aparece luego de la irradiación, se recomienda aplicar la quimioterapia para lograr el control relativo de la enfermedad a largo plazo. En los niños con gliomas de bajo grado, el empleo de la temozolomida sola o de combinaciones de fármacos, como el carboplatino y la vincristina, puede ser útil en el momento de la recidiva.

En los pacientes con astrocitomas de grado bajo, que recaen luego de haber recibido solo tratamiento quirúrgico, se recomienda un nuevo reseado quirúrgico. Si esto no es factible, se indicará la radioterapia local. Si se presentara recidiva en un sitio no resecable, luego de la irradiación, se indicará la quimioterapia.

Los pacientes con tumores cerebrales recidivantes se deben incluir en estudios con enfoques terapéuticos novedosos.

Tratamiento de los astrocitomas infantiles de grado alto

Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica

En los niños con astrocitoma supratentorial de grado alto el tratamiento incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. La evolución en niños con gliomas de grado alto puede ser más favorable que en los adultos, aunque no está claro si esta diferencia es producto de variaciones biológicas en las características tumorales, los tratamientos empleados, la resecabilidad del tumor u otros factores, desconocidos aún.

Desde el punto de vista quirúrgico, el reseado completo se relaciona con un mejor pronóstico. La radioterapia se administra en un campo que abarque ampliamente el tumor, a una dosis de 54 Gy. Los niños con tumores primarios de la columna vertebral y con gliomas talámicos de grado alto tienen una menor supervivencia.

Factores pronósticos

Para emitir el pronóstico es necesario considerar los aspectos siguientes:

- Histología.
- Alcance de la resección.
- Edad.
- Localización del tumor.

Pronóstico favorable:

- Síntomas de más de 12 meses, en el momento del diagnóstico.
- Localización exofítica.
- Asociación con neurofibromatosis I.

- Presencia de calcificaciones en la tomografía axial computarizada.
- Histología de bajo grado.
- Resecciones completas.
- Empleo de cirugía estereotáctica mediante ultrasonido, tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear.

Pronóstico desfavorable:

- Síntomas clínicos en un tiempo menor de 6 meses desde el diagnóstico.
- Síntomas neurológicos con afectación de múltiples pares craneales, cerebro y tracto medular.
- Infiltración difusa del tronco cerebral.
- Imagen hipodensa en la tomografía axial computarizada, antes de introducir el contraste.
- Cirugías parciales o solo biopsias.
- Localizaciones profundas o del tronco cerebral.
- Histología de alto grado.

En las figuras desde la 1 hasta la 5 se presentan algoritmos de diagnóstico y tratamiento para los astrocitomas circunscritos localizados o no infiltrantes (grado I), astrocitomas difusos, gliomas de bajo grado, tumores del tallo cerebral y gliomas de alto grado.



Legendas: G-I: grado I; SG: supervivencia global; SIOP-LGG: Société Internationale d'oncologie pédiatrique en Europe-Low grade glioma.

Fig. 1. Algoritmo de tratamiento para los astrocitomas circunscritos localizados o no infiltrantes (grado I). Tomado de: Pollack, *et al. J Neurosurg Pediatric*. Vol. 23, March, 2019.

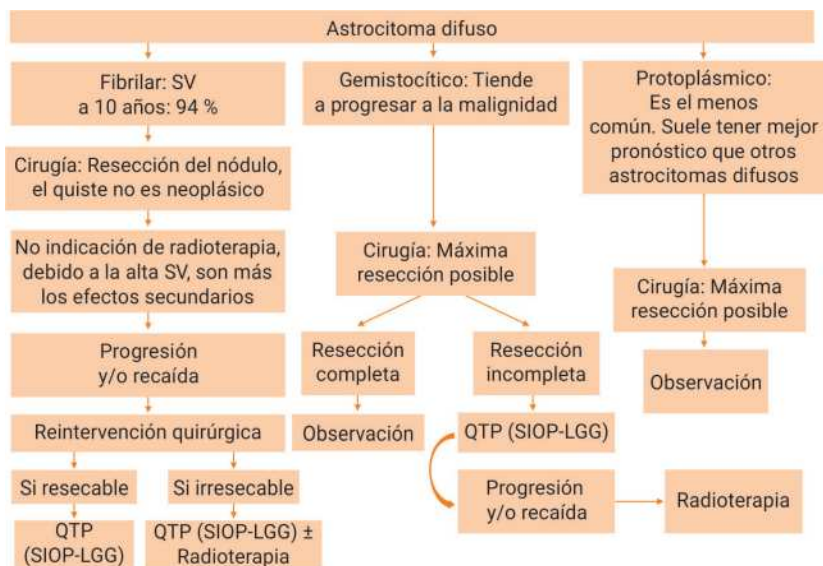


Fig. 2. Característica fundamental de los subtipos de astrocitomas difusos y el algoritmo de tratamiento para cada caso. Tomado de: Pollack, *et al. J Neurosurg Pediatric*. Vol. 23, March, 2019.

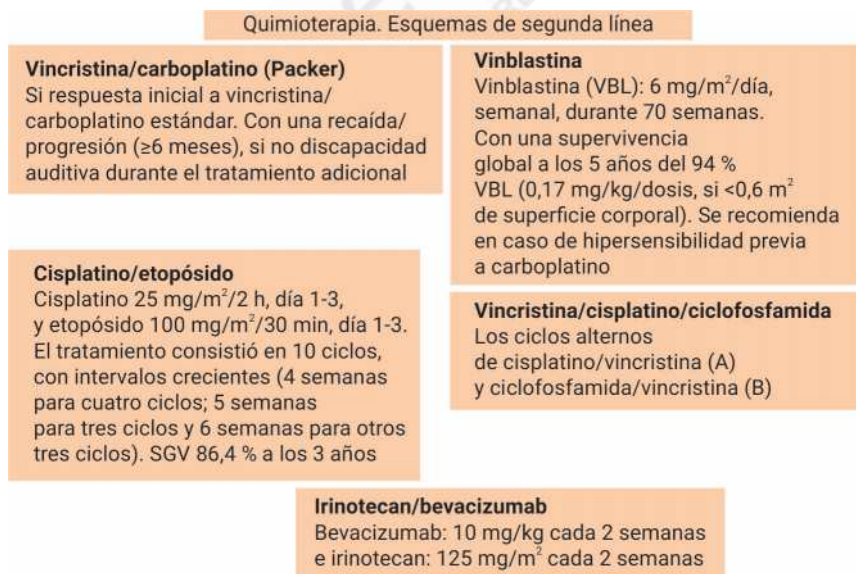


Fig. 3. Esquemas de quimioterapia de segunda línea para los gliomas de bajo grado.

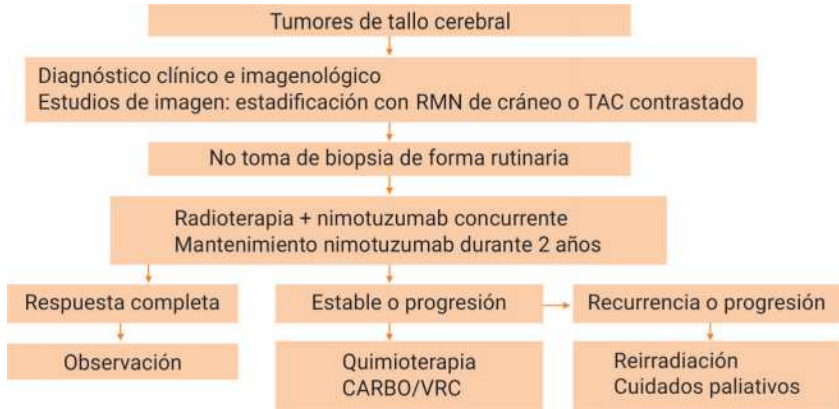


Fig. 4. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento para los tumores del tallo cerebral.

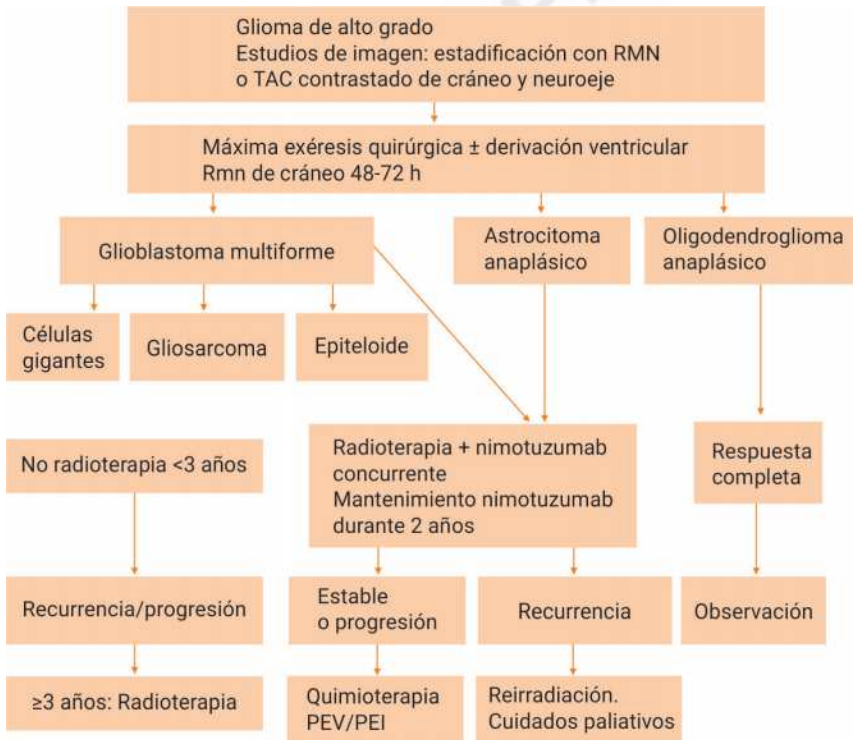


Fig. 5. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento para los gliomas de alto grado. Tomado de: Knab, B. Radiotherapy for pediatric brain tumors: When and how. *Expert Rev Anticancer*, 2017.

Esquemas de quimioterapia

En los tumores gliales:

- Agente único: temozolamida, 150-200 mg/m², vía oral (v.o.), días del 1 al 5, cada 4 semanas, durante 6 a 12 ciclos.
- Concurrente con radioterapia:
 - Radioterapia: 54-59,4 Gy con temozolamida, 75 mg/m², v.o., durante 7 días, en el transcurso de 6 semanas. Seguido por temozolamida, 200 mg/m², v.o., días del 1 al 5, cada 4 semanas, durante 6 a 12 ciclos. Iniciar 4 semanas después de concluir la radioterapia.
 - Vinblastina: 6 mg/m² (máximo 10 mg), v.o., semanal, durante 52 semanas.

También se puede utilizar el esquema PCV (procarbazona, lomustina y vincristina):

- CCNU (lomustina): 110 mg/m², v.o., el primer día.
- Procarbazona: 60 mg/m², v.o., del 8.º al día 21.
- Vincristina: 2 mg/m², intravenoso (i.v.), del 8.º al día 29.

El Children's Cancer and Leukaemia Group's (CCLG) recomienda el esquema de quimioterapia que se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Esquema terapéutico recomendado por el Children's Cancer and Leukaemia Group's (CCLG) Study CNS9702

Fármaco	Dosis	Días	Vía
Vincristina	1,5 mg/m ²	Semanal, durante 10 semanas, y continuar cada 4 semanas por 10 ciclos	Intravenosa
Carboplatino	550 mg/m ²	Cada 3 semanas por 4 ciclos, y continuar cada 4 semanas por 10 ciclos	Intravenosa

Cisplatino/etopósido

Cisplatino	25-30 mg/m ²	1-3	Intravenosa
Etopósido	100 mg/m ²	1-3	Intravenosa
Cada 4 semanas por 4 ciclos; cada 5 semanas por 3 ciclos y semanal por 3 ciclos más			

Quimioterapia secuencial (dosis intensiva)

Ciclos 1 y 4			
Carboplatino	300 mg/m ²	1, 14, 28, 42	Intravenosa

Tabla 5. (continuación).

Fármaco	Dosis	Días	Vía
Etopósido	50 mg/m ²	1-7, 14-21, 28-35, 42-49	Intravenosa
Ciclos 2 y 5			
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	1, 14, 28, 42	Intravenosa
Vincristina	1,5 mg/m ²	1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49	Intravenosa
Ciclos 3 y 6			
CCNU (lomustina)	90 mg/m ²	1, 21, 42	Oral
Procarbazina	50 mg/m ²	1-7, 21-28, 42-49	Oral
Vincristina	1,5 mg/m ²	1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49	Intravenosa

En la tabla 6 se muestra uno de los protocolos empleados en el tratamiento del glioblastoma multiforme.

Tabla 6. Protocolo HIT-GBM-C para el tratamiento del glioblastoma multiforme

Radioterapia 54 Gy			
Fármaco	Dosis	Días	Vía
PEV			
Cisplatino	20 mg/m ²	1-5	Intravenosa
Etopósido	100 mg/m ²	1-3	Intravenosa
Vincristina	1,5 mg/m ²	5	Intravenosa
Por 1 ciclo, seguido de:			
Vincristina	1,5 mg/m ²	Semanal durante la radioterapia	Intravenosa
PEI			
Cisplatino	20 mg/m ²	1-5	Intravenosa
Etopósido	100 mg/m ²	1-3	Intravenosa
Ciclofosfamida	1500 mg/m ² (con mesna)	1-5	Intravenosa
1 ciclo durante la última semana de radioterapia			
Mantenimiento			
PEI: semanas 10, 14, 18, 22, 26, 30			
Vincristina: semanas 13, 17, 21, 25, 29			
Ácido valproico: 10 mg/kg, v.o., durante 1 semana, y continuar con 20 mg/kg			

El protocolo de primera línea, recomendado por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica para los gliomas de bajo grado, se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Protocolo LGG. Primera línea en gliomas de bajo grado

Fases	Fármaco	Dosis	Días	Semanas	Vía
Inducción	Vincristina	1,5 mg/m ²	1	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 17, 21	Intravenosa
	Carboplatino	550 mg/m ²	1	1, 4, 7, 10, 13, 17, 21	Intravenosa
Intensificación	Vincristina	1,5 mg/m ²	1	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 17, 21	Intravenosa
	Carboplatino	550 mg/m ²	1	1, 4, 7, 10, 13, 17, 21	Intravenosa
	Etopósido	100 mg/m ²	1-3	1, 4, 7, 10	Intravenosa
Consolidación	Vincristina	1,5 mg/m ²	1,8,15	25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79	Intravenosa
	Carboplatino	550 mg/m ²	1	25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79	Intravenosa

El protocolo PACKER se caracteriza por combinaciones de citostáticos, según la fase de inducción o de mantenimiento (Tabla 8).

Tabla 8. Protocolo PACKER. Combinaciones de citostáticos, según la fase de inducción o de mantenimiento

Fases	Fármaco	Dosis	Días	Semana	Vía
Inducción por 10 semanas	Vincristina	1,5 mg/m ² (0,05 mg/kg de peso en menores de 10 kg)	1	Semanal	Intravenosa
	Carboplatino	175 mg/m ² (6 mg/kg de peso en menores de 10 kg)			Intravenosa
Mantenimiento (si respuesta o enfermedad estable por 12 ciclos) 1 ciclo cada 4 semanas	Vincristina	1,5 mg/m ² (0,05 mg/kg de peso en menores de 10 kg)	1, 8, 15		Intravenosa
	Carboplatino	175 mg/m ² (6 mg/kg de peso en menores de 10 kg)	1, 8, 15, 22		Intravenosa

Bibliografía

- American Cancer Society (2019a). *Chemotherapy for Brain and Spinal Cord Tumors in Children*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/brain-spinal-cord-tumors-children/treating/chemotherapy.html>
- American Cancer Society (2019b). *Key Statistics for Brain and Spinal Cord Tumors in Children*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/brain-spinal-cord-tumors-children/about/key-statistics.html>
- Arnautovic, A. *et al.* (2015). Delayed diagnosis of childhood low-gradeglioma: causes, consequences, and potential solutions. *Child's Nervous System*. pp. 1067-77. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-015-2670-1>
- Baker, S.J., Ellison, D.W., Gutmann D.H. (2016). Pediatric gliomas as neuro developmental disorders. *Glia*. 64(6):879-95. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/glia.22945>
- Blissitt, B.A. (2014). Care of the pediatric patient with a brain tumor. Clinical Practice Guideline Series. *Journal of Neuroscience Nursing*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000089>
- Boston Children's Hospital (2019). *Pilocytic Astrocytoma in Children*. Recuperado de: <http://www.danafarberbostonchildrens.org/conditions/braintumor/pilocyticastrocytoma.aspx>
- Cancer Net (2019a) *Craniopharyngioma Childhood. Statistics*. Recuperado de: <https://www.cancer.net/cancer-types/craniopharyngioma-childhood/statistics>
- Cancer Net (2019b). *Ependymoma – Childhood. Statistics*. Recuperado de: <https://www.cancer.net/cancertypes/ependymoma-childhood/statistics>
- Chan M.H., Boop F. (2015). Challenges and opportunities to advance pediatric neuro-oncology care in the developing world. *Child's Nervous System*. 31(8), 1227-37. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00381-015-2771-x>
- Chang J.S., Haas-Kogan D.A., Mueller S. (2017). High-Grade Gliomas. In *Pediatric CNS Tumors*, pp. 37-50. Cham: Springer. Recuperado de: <https://booksdo.com/wp-content/uploads/XPreview/Pediatrics/4/pediatric-cns-tumors-3rd-edition-by-nalin-gupta.pdf>
- Children's Hospital of Philadelphia (s.f.). *Pediatric brain tumors*. Recuperado de: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/pediatric-brain-tumors>
- Children's Oncology Group (s.f.). *Radiation Therapy*. Recuperado de: <https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/treatmentoptions/radiationtherapy>
- Cancer Research UK (s.f.) *Recovery for children with brain tumors*. Recuperado de: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/brain-tumours/livingwith/recovery-children>
- Davis, F.G., Freels S., Grutsch J., Barlas S., Brem S. (1998). Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis

- based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *Journal of neurosurgery*, 88(1): 1-10.
- El-Ayadi, M., Ansari, M., Sturm, D., Gielen, G.H., Warmuth-Metz, M., Kramm, C.M., von Bueren, A.O. (2017). High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. *Oncotarget*, 8(38): 64564. Recuperado de: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18478>
- Elhassan, M., Osman, H., Parkes, J. (2017). Posterior cranial fossa tumours in children at National Cancer Institute, Sudan: a single institution experience. *Child's Nervous System*, 33(8):1303-8. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3414-1>
- Fischer, C., Petriccione, M., Donzelli, M., Pottenger, E. (2016). Improving Care in Pediatric Neuro Oncology Patients: an overview of the unique needs of children with brain tumors. *Journal of child neurology*, 31(4):488-505. Recuperado de: <https://doi.org/10.1177/0883073815597756>
- Gatta, G., Peris-Bonet, R., Visser, O., Stiller, C., Marcos-Gragera, R., Sánchez, M.J., Lacour, B., Kaatsch, P., Berrino, F., Rutkowski, S., Botta, L. (2017). Geographical variability in survival of European children with central nervous system tumours. *European journal of cancer*, 82:137-48. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.028>
- Gupta N., Auguste K.I., Berger M.S. (2010). Current Surgical Management. In: Gupta N., Banerjee A., Haas-Kogan D. (eds) *Pediatric CNS Tumors. Pediatric Oncology*. Springer, Berlin, Heidelberg. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/978-3-540-87979-4_14
- Hobbie, W.L., Ogle, S., Reilly, M., Barakat, L., Lucas, M.S., Ginsberg, J.P., Fisher, M.J., Volpe, E.M., Deatrick, J.A. (2016). Adolescent and young adult survival of childhood brain tumors: Life after treatment in their own words. *Cancer nursing*, 39(2):134. Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000266>
- Jones, C., Karajannis, M.A., Jones, D.T., Kieran, M.W., Monje, M., Baker, S.J., Becher, O.J., Cho, Y.J., Gupta, N., Hawkins, C., Hargrave, D. (2017). Pediatric high-grade glioma: biologically and clinically in need of new thinking. *Neuro-oncology*, 19(2):153-61. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now101>
- Kieran, M.W., Geoerger, B., Dunkel, I.J., Broniscer, A., Hargrave, D., Hingorani, P., Aerts, I., Berizzo, A.I., Cohen, K.J., Hummel, T.R., Shen, V. (2019). A Phase I and Pharmacokinetic Study of Oral Dabrafenib in Children and Adolescent Patients with Recurrent or Refractory BRAFV600 Mutation-Positive Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3572>
- Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P., Ellison, D.W. (2016). The 2016 World Health

- Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Macmillan Cancer Support. Brain tumours in children. *Acta neuropathologica*, 131(6):803-20. Recuperado de: <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/audience/childrencancer/cancer-types/brain-tumours.html#318252>
- Mamlouk, M.D., Bryant, S.O., Cha, S., Barkovich, A.J. (2017). Modern Neuroimaging of Pediatric Brain Tumors. In *Pediatric CNS Tumors*. pp.273-299. Cham: Springer. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/978-3-319-30789-3_13
- Marinoff, A.E., Ma, C., Guo, D., Snuderl, M., Wright, K.D., Manley, P.E., Al-Sayegh, H., Sinai, C.E., Ullrich, N.J., Marcus, K., Haas-Kogan, D. (2017). Reth in king childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term over all survival. *Journal of neuro-oncology*, 135(1):201-11. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2568-8>
- Massimino, M., Biassoni, V., Gandola, L., Garrè, M.L., Gatta, G., Giangaspero, F., Poggi, G., Rutkowski, S. (2016). Childhood medulloblastoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 105:35-51. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.012>
- Medicine Net (s.f.) Glialcell. Recuperado de: <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=11382#brain>
- Mehrvar, A., Faranoush, M., Asl, A.A., Tashvighi, M., Fazeli, M.A., Qaddoumil, Mehrvar, N., Sobuti, B., Jafarpour, A., Zangooei, R., Alebouyeh, M. (2014). Childhood central nervous system tumors at MAHAK's Pediatric Cancer Treatment and Research Center (MPC-TRC), Tehran, Iran. *Child's Nervous System*, 30(3):491-6. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2256-8>
- Ministerio de Salud Pública (2018). Incidencia de cáncer en menores de 15 años según grupos diagnósticos y edad. En *Anuario Estadístico de Salud*. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas en Salud. Recuperado de: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario>
- National Cancer Institute (2019a). *Cancer in Children and Adolescents*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-adolescent-cancersfact-sheet>
- National Cancer Institute (2019b). *Childhood Ependymoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. Recuperado de: https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-ependymomatreatment-pdq#link/_370
- Olbara, G., Martijn, H.A., Njuguna, F., Langat, S., Martin, S., Skiles, J., Vik, T., Kaspers, G.J., Mostert, S. (2019). Influence of health insurance status on childhood cancer treatment outcomes in Kenya. *Supportive Carein Cancer*, 1-8. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04859-1>
- Ostling L., Haas-Kogan D.A., Lustig R.H., Gupta N. (2017) Craniopharyngioma. In: Gupta N., Banerjee A., Haas-Kogan D. (eds) *Pediatric CNS Tumors*. Pediatric Oncology. Springer, Cham. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/978-3-319-30789-3_7

- Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Fulop, J., Liu, M., Blanda, R., Kromer, C., Wolinsky, Y., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. (2015). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neurooncology*, 17(suppl_4): iv1-62. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov189>
- Packer, R.J., Gajjar, A., Vezina, G., Rorke-Adams, L., Burger, P.C., Robertson, P.L., Bayer, L., La Fond, D., Donahue, B.R., Marymont, M.H., Muraszko, K. (2006). Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *Journal of clinical oncology*, 24(25):4202-8. Recuperado de: <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.4980>
- Patel, A.P., Fisher, J.L., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abraha, H.N., Agius, D., Alahdab, F., Alam, T., Allen, C.A. (2019). Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: asystematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(4):376-93. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30468-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30468-x)
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board (2019). Childhood Ependymoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2019 Jun 13. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [Figure1.Anatomyofthe...]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65935/figure/CDR0000062843355/>
- Radiopedia (2019). *WHO gradingof CNS tumours*. Recuperado de: <https://radiopaedia.org/articles/who-grading-of-cns-tumours>
- Ramirez, O., Aristizabal, P., Zaidi, A., Gagnepa in Lacheteau, A., Ribeiro, R.C., Bravo, L.E. (2018). Childhood cancer survival disparities in a universalized health system in Cali, Colombia. VIGANCER working group. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 3(4):79-87. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2019.01.001>
- Ramis, R., Tamayo-Urial, Gómez-Barroso D., López-Abente, G., Morales-Piga, A., Romaguera, E.P., Aragonés, N., García-Pérez, J. (2017). Risk factors for central nervous system tumors in children: new findings from a case-control study. *PloSone*, 12(2):e0171881. Recuperado de: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171881>
- Rudà, R., Gilbert, M.R., Soffietti, R. (2017). *Ependymomas. Textbook of Uncommon Cancer*, 12:907-16.
- Rudà, R., Reifenberger, G., Frappaz, D., Pfister, S.M., Laprie, A., Santarius, T., Roth, P., Tonn, J.C., Soffietti, R., Weller, M., Moyal, E.C. (2018). EANO guidelines for the diagnosis and treatment fependymaltumors. *Neuro-oncology*, 20(4):445-56. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox166>
- Segal, D., Karajannis, M.A. (2016). Pediatric brain tumors: an update. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 46(7):242-50. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.04.004>

- Stefan, D.C. (2015) Patterns of distribution of childhood cancer in Africa. *Journal of tropical pediatrics*, 61(3):165-73. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.04.004>
- Stiller, C.A., Bayne, A.M., Chakrabarty, A., Kenny, T., Chumas, P. (2019). Incidence of childhood CNS tumours in Britain and variation in rates by definition of malignant behaviour: population-based study. *BMC cancer*, 19(1):139. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5344-7>
- Toonen, J.A., Anastasaki, C., Smithson, L.J., Gianino, S.M., Li, K., Kesterson, R.A., Gutmann, D.H. (2016). NF1 germline mutation differentially dictates optic glioma formation and growth in neurofibromatosis-1. *Human molecular genetics*, 25(9):1703-13. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw039>





Capítulo 2

Ependimoma

Epidemiología

Entre los tumores del sistema nervioso central que afectan a los niños, el ependimoma ocupa el tercer lugar, por orden de frecuencia: representa del 6 al 12 % de los tumores cerebrales y alrededor del 2 % de todos los tipos de cáncer en esta etapa de la vida; más de la mitad ocurre en menores de 5 años.

El pronóstico es relativamente pobre cuando se compara con otros tumores del sistema nervioso central, incluso con los avances en las técnicas de neuroimagen, neurocirugía y terapias adyuvantes posoperatorias. En algunas series internacionales se reporta una incidencia anual de 2,2 a 2,7 por 100 000. Existe un leve predominio por el sexo masculino, con una relación hombre-mujer de 1,33:1. La edad media de presentación es de 5,6 años.

Los ependimomas son tumores neuroepiteliales, de apariencia morfológica variable, que se originan de la capa de células ependimarias del sistema ventricular y del canal central de la médula espinal; son relativamente raros. En el 15 % de los pacientes se muestra una diseminación al sistema nervioso central, en el momento del diagnóstico, de los cuales el 25 % puede ser de histología anaplásica.

En los niños, los ependimomas muestran con mayor frecuencia ganancia en los cromosomas 1q, 7 y 9, y pérdida en 22, 3, 9p, 13q, 6q, 1p, 17 y 6. La edad media al diagnóstico varía de 51 a 71 meses y se determina del 25 al 40 % en menores de 3 años. Aproximadamente del 40 al 60 % de los casos mueren como consecuencia de la enfermedad. Las

recurrencias son típicamente locales, con un tiempo medio entre 13 y 25 meses. El 25 % de los fracasos terapéuticos tiene una recurrencia a distancia, de forma aislada.

Anatomía patológica

Los endodimomas son tumores muy celulares, moderadamente definidos; se caracterizan por pseudorosetas perivasculares y rosetas endodimales. Los elementos fibrilares intercelulares son comunes. Pueden existir áreas de degeneración mixoide, hemorragia intratumoral y calcificación. Las formas anaplálicas tienen una mayor celularidad y mitosis, asociadas, a menudo, con la proliferación microvascular y la necrosis.

Durante la evolución de la enfermedad constituyen marcadores de mal pronóstico, si se revierte el impacto del carácter anaplálico del tumor, la pérdida del signo de diferenciación (rosetas de Homer-Wright) y la existencia de un índice de proliferación fuerte. De igual modo, se ha comprobado que en tanto se establecen los xenoinjertos en ratones desnudos, se puede encontrar que los tumores pierden progresivamente sus marcadores de diferenciación, al mismo tiempo que reducen su tiempo de duplicación.

Desde el punto de vista citogenético, estos tumores tienen con frecuencia un cariotipo normal; sin embargo, la monosomía 22 y la pérdida del brazo largo del cromosoma 6 son las anomalías más comunes y se excluyen mutuamente. Es muy probable que existan varios genes supresores de tumores en el cromosoma 22. El gen NF2 parece estar involucrado solo en los endodimomas de la médula espinal.

Topografía

Los endodimomas se pueden desarrollar en cualquier parte del sistema nervioso central, a partir del epéndima. Se ubican con más frecuencia en el cuarto ventrículo que en las zonas supratentoriales, donde son habitualmente voluminosos y quísticos, con áreas de hemorragia o calcificación intratumoral. Se observan principalmente en bebés.

La resonancia magnética nuclear muestra un tumor que aumenta más o menos después de la inyección del contraste. En el cuarto ventrículo, con frecuencia se extiende lateralmente hacia los orificios de Luschka, en el plano medio hacia la gran cisterna, detrás del orificio de Magendie, y muy característico hacia abajo,

hasta la cara posterior de los primeros centímetros de la médula cervical, a través del orificio occipital. Las metástasis leptomeníngeas e intraventriculares se pueden observar durante la evolución, pero casi nunca en el momento del diagnóstico.

Clasificación histopatológica de los tumores ependimarios infantiles

En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó la clasificación de los tumores cerebrales ependimarios en cuatro subtipos principales:

- Subependimoma (grado I de la OMS).
- Ependimoma mixopapilar (grado I de la OMS).
- Ependimoma (grado II de la OMS). Las variantes incluyen: celular, papilar, tanicítico, de células claras y mixto.
- Ependimoma anaplásico, conocido también como maligno (grado III de la OMS).
- Ependimoma positivo para una fusión de RELA (grado II o grado III de la OMS).

Subependimoma. Es una neoplasia benigna, de crecimiento lento, que por lo general se une a la pared ventricular y se compone de conglomerados de neurogliocitos tumorales, “embutidos” en una matriz fibrilar.

Ependimoma mixopapilar. Surge casi exclusivamente en el cono medular terminal, la cauda equina y el filo terminal de la médula espinal. Histológicamente se caracteriza por células tumorales organizadas de forma papilar, alrededor de núcleos estrómicos mixoides vascularizados.

Ependimoma. Considerado una neoplasia de grado II, se origina en las paredes de los ventrículos o el canal espinal y se compone de células ependimarias neoplásicas. Sobre la base de los hallazgos histológicos, estos se subdividen en tres subtipos:

- Ependimoma papilar: forma superficies lineales, del tipo epitelial, a lo largo de sitios por donde pasa el líquido cefalorraquídeo.
- Ependimoma de células claras: presenta una apariencia oligodendroglial con halos perinucleares; esta variante se localiza preferentemente en el compartimiento supratentorial del encéfalo.
- Ependimoma tanicítico: es la forma menos frecuente de ependimoma de grado II; se localiza con mayor frecuencia en la médula espinal. Las células tumorales se disponen en fascículos que varían en ancho y densidad celular, entrelazadas precariamente.

Ependimoma anaplásico. Este subtipo se considera un glioma maligno con diferenciación ependimaria, y comparado con los ependimomas de grado II muestran un aumento de la celularidad y de la actividad mitótica, que con frecuencia se relaciona con la proliferación microvascular y la necrosis.

Ependimoma positivo para una fusión de RELA. Este diagnóstico integrado se observa en la mayoría de los tumores ependimarios. Exhibe un fenotipo muy similar al ependimoma (grado II de la OMS) y al ependimoma anaplásico (grado III de la OMS). Estos tumores se caracterizan por una fusión C11orf95-RELA. Es posible que el resultado del estudio de inmunohistoquímica de L1CAM sirva como un marcador indirecto de este subtipo.

Manifestaciones clínicas

Se producen por el aumento de la presión intracraneana. Los síntomas más comunes son:

- Vómitos: 69 %.
- Cefalea: 53 %.
- Ataxia: 27 %.
- Lateralización de la cabeza: 8 %.
- Convulsiones: 6 %.

Sistemática diagnóstica

Para la obtención del diagnóstico se tendrán en cuenta las indicaciones siguientes:

- Examen físico neurológico completo.
- Resonancia magnética nuclear:
 - Al inicio.
 - 48 h después de la cirugía.
 - Seis semanas después de la radioterapia.
 - Cada 3 o 4 meses durante el tratamiento con quimioterapia.
 - Cada 6 meses en el período de vigilancia.
- Tomografía axial computarizada, si la resonancia magnética nuclear no está disponible.
- Estudio citológico del líquido cefalorraquídeo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se realizará sobre la base de los siguientes:

- Del ependimoma de fosa posterior: debe diferenciarse de:
 - Astrocitoma pilocítico.
 - Meduloblastoma.
- De los tumores intraventriculares cercanos al *septum pellicidum*: neurocitoma central.
- Del subependimoma: linfoma.
- De los tumores del cordón espinal:
 - Astrocitomas.
 - Ependimomas.
 - Hemangioblastomas.

Tratamiento

Para facilitar la atención de los pacientes con sospecha clínica de ependimoma, se ha organizado un algoritmo (Fig. 6) que resulta muy útil para los médicos de asistencia.

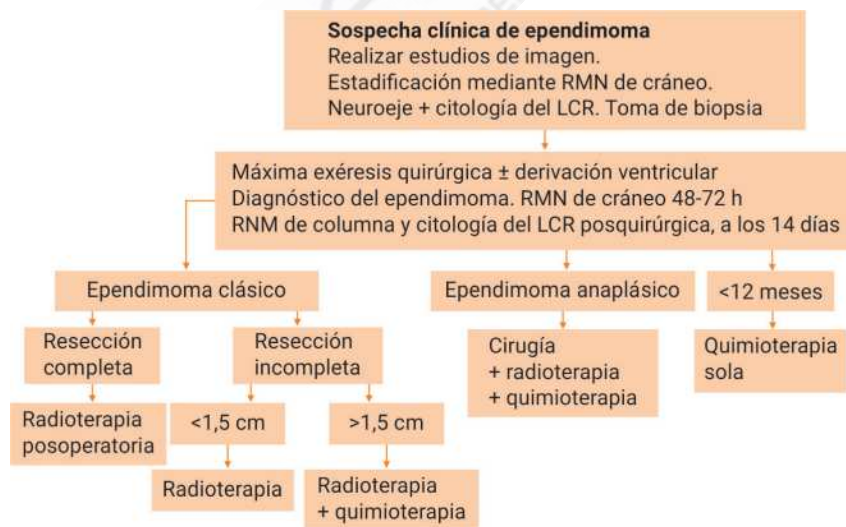


Fig. 6. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del ependimoma.

Las modalidades de tratamiento son las siguientes:

- Resección del tumor.
- Radioterapia.
- Estereotaxia.
- Quimioterapia.
- Inhibidores de angiogénesis.
- Segunda cirugía.

Objetivos del tratamiento quirúrgico:

- Mejorar la supervivencia (en condiciones de funcionamiento razonable).
- Obtener tejido para realizar el diagnóstico definitivo.
- Alcanzar la resección total (de ser posible).
- Restablecer el flujo de líquido cefalorraquídeo.

Supervivencia

Para calcular la supervivencia se debe evaluar la extensión y diseminación del tumor al diagnóstico.

La primera etapa del tratamiento es la exéresis quirúrgica, que puede no ser completa en el cuarto ventrículo, debido a las adherencias del tronco cerebral. Se recomienda la irradiación posoperatoria de la región del tumor a una dosis de 50-55 Gy.

El principal factor pronóstico en los endimomas es la calidad de la escisión quirúrgica, ya que permite el 60 % de supervivencia sin recurrencia, a los 5 años.

En caso de recaídas, la segunda cirugía, seguida de irradiación local, es un tratamiento de rescate efectivo.

Si la escisión resulta incompleta, la quimioterapia no es lo suficientemente efectiva para prevenir la progresión de la enfermedad, que en la mayoría de los pacientes se produce durante el curso de los dos primeros años.

Los endimomas medulares o cola de caballo, para la forma pilomixioide, son tumores raros, cuyo tratamiento es la cirugía, que se complementa con la irradiación en caso de resección incompleta o recurrencia.

Opciones de tratamiento después de la cirugía

Opciones de tratamiento estándar

Ependimoma (grado II de la OMS) y anaplásico (grado III de la OMS)

Sin enfermedad residual; sin enfermedad diseminada. El tratamiento posoperatorio tradicional es la radioterapia dirigida al lecho del tumor, en niños

de 3 años y más; la dosis es de 54 a 55,8 Gy, y se evalúa para niños menores de 3 años.

No es necesario tratar todo el sistema nervioso central (cerebro y columna vertebral), ya que estos tumores suelen recidivar desde el inicio, en el sitio local. Siempre que sea posible, los enfermos deben recibir tratamiento en un centro experimentado y con condiciones para la administración de la *radioterapia conformal*. No existen evidencias de que la quimioterapia adyuvante, incluso, el empleo de quimioterapia mielodepresora, mejore el desenlace en los casos con ependimoma totalmente resecado, no diseminado.

Enfermedad residual, sin diseminación. En estos casos se debe considerar la cirugía de segunda exploración, debido a que los pacientes sometidos a resecciones completas logran un mejor control de la enfermedad. El tratamiento posoperatorio tradicional para niños de 3 años es la radioterapia (de 54 a 55,8 Gy), dirigida al lecho del tumor. No es necesario tratar todo el sistema nervioso central (todo el cerebro y columna vertebral), ya que estos tumores recidivan habitualmente en el sitio local. Del 30 al 50 % de los enfermos sometidos a una resección subtotal, seguida de radioterapia, alcanzan tasas de supervivencia de 3 a 5 años, en dependencia de si el tumor residual está dentro del canal espinal. No existe constancia de que la quimioterapia adyuvante, incluso a altas dosis con rescate de células madre, ofrezca algún beneficio.

Enfermedad del sistema nervioso central diseminada. Se presenta en pacientes con enfermedad diseminada y superviviente a largo plazo, por lo que se justifica el tratamiento intensivo. Independientemente del grado de resección quirúrgica inicial, es necesaria la radioterapia, dirigida a todo el sistema nervioso central (todo el cerebro y columna vertebral), junto con refuerzos dirigidos hacia la enfermedad local y a las zonas masivas de enfermedad diseminada.

Las dosis tradicionales de radiación local posoperatoria oscilan entre 54 y 55,8 Gy. También se deben administrar aproximadamente 36 Gy, dirigidas a todo el eje cerebroespinal, pero se recomienda modular de acuerdo con la edad del paciente. En las áreas de enfermedad espinal masiva se deben administrar dosis de refuerzo de 41,4 a 50,4 Gy, según la edad del niño y la localización del tumor. Siempre que sea posible, estos enfermos deben ser tratados en un centro experimentado y con condiciones para la administración de este tipo de terapia. En la actualidad se realizan ensayos para evaluar la función de la radioterapia y la quimioterapia en estos casos.

Tratamiento en niños menores de 3 años. Debido a los efectos nocivos del tratamiento con radiaciones en el crecimiento y desarrollo neurocognitivo de estos pacientes, con frecuencia se trata de retrasar su inicio mediante el empleo de la quimioterapia.

La radioterapia conformal es un abordaje alternativo para reducir al mínimo el daño neurológico inducido por la radiación, en niños pequeños con ependimoma. La experiencia inicial con esta técnica indica que los menores de 3 años con déficit neurológico, en el momento del diagnóstico, mejoran con el tiempo, después del tratamiento.

Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica

Sin enfermedad residual; sin diseminación. Niños con ependimoma supratentorial no anaplásico, en los que se puede realizar un resecado macrocítico total: se recomienda la observación cuidadosa, luego de la resección quirúrgica, para determinar si se pueden curar solo con la cirugía.

Niños con ependimoma anaplásico supratentorial y con ependimoma infratentorial con resección casi total o incluso mejor: se indica la radioterapia conformal, dirigida al sitio primario, para determinar si la cura es factible con este enfoque, mientras se minimizan los efectos tóxicos a largo plazo, relacionados con la radiación. Los pacientes con ependimoma supratentorial no anaplásico y resección casi total o mejor, que no son aptos para la observación, se les recomienda radiación conformal.

Enfermedad residual; no diseminada. Niños con ependimoma inicialmente resecado en forma incompleta: reciben quimioterapia en un intento por lograr una resección completa con una segunda cirugía, antes de la radioterapia conformal.

Subependimoma. Es difícil determinar la verdadera incidencia de los subependimomas, debido a que, con frecuencia, estos tumores son asintomáticos y se pueden encontrar accidentalmente durante la autopsia. Probablemente representan el 5 % de todos los tumores ependimarios. Cuando causan obstrucción ventricular se tratan según corresponda. Además, pueden causar hemorragia intratumoral espontánea, y es en estos casos que la extirpación quirúrgica completa puede ser curativa.

Ependimoma mixopapilar. El tratamiento del ependimoma mixopapilar (grado I de la OMS) consiste en intentar una resección en bloque del tumor, que cuando se logra la extirpación completa, no lleva más tratamiento. No obstante, cuando se disemina hacia otras partes del eje cerebromedular, sin lograr la resección completa, la irradiación focal puede mejorar la supervivencia. Por tal motivo, actualmente se prefiere utilizar la radioterapia después de la resección inicial primaria.

Tratamiento del ependimoma infantil recidivante

Los tumores cerebrales infantiles (benignos y malignos) recidivan con relativa frecuencia; esto puede ocurrir varios años después de terminado el tratamiento inicial. En el caso de los ependimomas se notifica un retraso mayor de 10 a 15 años. Por lo general, la enfermedad recidiva en el sitio del tumor primario, incluso en niños con ependimomas malignos.

Una recaída sistémica es poco frecuente, pero, cuando ocurre, se le debe realizar una evaluación completa a todos los pacientes para determinar el alcance de la lesión recidivante. La intervención quirúrgica se debe individualizar considerando la extensión del tumor, el tiempo que ha transcurrido entre el tratamiento inicial y la reaparición de la lesión, y el cuadro clínico.

Si los pacientes con ependimomas recidivantes no recibieron tratamiento con radioterapia o quimioterapia, se recomienda evaluar la indicación de estas modalidades. Es preciso considerar que algunos casos pueden resultar aptos para recibir nuevamente radioterapia de manera focal, incluida la radiocirugía esteoreotáctica.

El tratamiento con quimioterapia incluye el empleo de ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino, lomustina y etopósido. Independientemente de la estrategia terapéutica, el pronóstico de los pacientes recidivantes es precario. Se debe considerar la posibilidad de su inclusión en ensayos clínicos.

En la tabla 9 se muestran varios esquemas de tratamiento según los diferentes grupos cooperativos y su relación con la supervivencia.

Tabla 9. Esquemas de tratamiento y supervivencia según los principales grupos cooperativos

Grupo	Esquema	Dosis	Supervivencia
Sociedad Francesa de Oncología	7 ciclos de cursos A/B/C	(-3 años/+3 años) A: Carboplatino: 15 mg/kg/día 1 (450 mg/m ²) Procarbazona: 4 mg/kg/días 1 a 7 (120 mg/m ²) B: Etopósido: 5 mg/kg/días 22 y 23 (150 mg/m ²) Cisplatino: 1 mg/kg/días 22 y 23 (30 mg/m ²) C: Vincristina 0,05 mg/kg/día 43 (1,5 mg/m ²) Ciclofosfamida 50 mg/kg/día 43 (1500 mg/m ²)	ST 59 %
Children's Hospital Philadelphia	4 ciclos	Carboplatino: 560 mg/m ² Vincristina: 1,5 mg/m ² semanal por 3 Alternando cada 4 semanas con: Ifosfamida: 1,8 g/m ² x 5 días Etopósido: 100 mg/m ² x 5 días	SLP 74 %
Pediatric Oncology Group	AABAAB 24 m en <24 m 12 m en >24 a 36 m	A: Vincristina: 0,065 mg/kg/días 1 y 8 (máximo 1,5) Ciclofosfamida: 65 mg/kg/día 1 B: Cisplatino: 4 mg/kg/día 1 Etopósido: 6,5 mg/kg/días 3 y 4	ST 50 %
Children's Cancer Group	1 año de tratamiento	CCNU (lomustina): 100 mg/m ² Vincristina: 1,5 mg/m ² semanal x 3 Procarbazona: 100 mg/m ² x 14 días	ST 39 % SLE 36 %

Tabla 9. (continuación).

Grupo	Esquema	Dosis	Supervivencia
Children's Cancer Group	8 ciclos "8 en 1"	Vincristina: 1,5 mg/m ² Carmustina: 75 mg/m ² Procarbicina: 75 mg/m ² Hidroxiurea: 1,5 g/m ² Cisplatino: 60 mg/m ² Citarabina: 300 mg/m ² Metilprednisolona: 300 mg/m ² x 3 Ciclofosfamida: 300 mg/m ²	SLP 22 %

Leyendas: ST: supervivencia total; SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de evento.

En la tabla 10 se muestra el esquema de tratamiento de quimioterapia, empleado para pacientes menores de 3 años.

Tabla 10. Esquemas de tratamiento con quimioterapia en el ependimoma. Inducción para pacientes menores de 3 años

Medicamento	Dosis	Día	Vía
CECV			
Cisplatino	3 mg/kg	0	Intravenosa
Etopósido	2,5 mg/kg	0-4	Intravenosa
Ciclofosfamida	50 mg/kg (con mesna)	0-4	Intravenosa
Vincristina	0,05 mg/kg	0,7	Intravenosa
Cada 4 semanas por 3 ciclos, alternando con CEIV			
Carboplatino	10 mg/kg	0,1	Intravenosa
Etopósido	2,5 mg/kg	0-4	Intravenosa
Ifosfamida	50 mg/kg (con mesna)	0-4	Intravenosa
Vincristina	0,05 mg/kg	0,7	Intravenosa
Cada 4 semanas por 3 ciclos			

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica recomienda cuatro ciclos de quimioterapia, estos se muestran a continuación (Tabla 11).

Tabla 11. Esquema de quimioterapia en el ependimoma (UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial)

Medicamento	Dosis	Día	Vía
Ciclo 1			
Vincristina	1,5 mg/m ² (0,05 mg/kg)	0	Intravenosa
Carboplatino	550 mg/m ² (20 mg/kg)	0	Intravenosa
Ciclo 2			
Vincristina	1,5 mg/m ² (0,05 mg/kg)	14	Intravenosa
Metotrexate	8000 mg/m ² (250 mg/kg)	14	Intravenosa
Ácido folínico	15 mg	14	Intravenosa
Ciclo 3			
Vincristina	1,5 mg/m ² (0,05 mg/kg)	28	Intravenosa
Ciclofosfamida	1500 mg/m ² (50 mg/kg con mesna)	28	Intravenosa
Ciclo 4			
Cisplatino	40 mg/m ² (1,3 mg/kg)	42	Intravenosa
4 ciclos; se repite el ciclo 1 y completar 7 ciclos			

En pacientes con peso ≥10 kg se calcula la dosis por superficie corporal, y si el peso es <10 kg se calcula la dosis por mg/kg

Bibliografía

Cachia, D., Wani, K., Penas-Prado, M., Olar, A., Mc Cutcheon, I.E., *et al.* (2015). C11orf95-REL A fusión present in a primary supratentorial ependy moma and recurrent sarcoma. *Brain Tu-mor Pathol.* 32(2):105-111. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s10014-014-0205-1>

Cage, T.A., Clark, A.J., Aranda, D., Gupta, N., Sun, P.P., *et al.* (2013). A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *J Neurosurg Pediatr* 11(6):673-681. Recuperado de: <https://doi.org/10.3171/2013.2.peds12345>

Chustecka, Z. (2015). *Radiation in Children With Ependymoma Improves Outcomes*. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 57th Annual Meeting.

- Esparza, S.D., Sakamoto, K.M., Mitton, B.A., Fu, C.H., Coppes, M.J. (2016). *Childhood Cancer Genetics*.
- Godfraind, C., Kaczmarek, J.M., Kocak, M., Dalton, J., Wright, K.D. *et al.* (2012). Distinct disease-risk groups in pediatric supratentorial and posterior fossa ependymomas. *Neuropathol Minutes* 124(2):247-257. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0981-9>
- Liu, A.P., Shing, M.M., Yuenm H.L., Li, C.H., Ling, S.C., *et al.* (2014). Timing of adjuvant radiotherapy and treatment outcome in childhood ependymoma. *Pediatr Blood Cancer* 61(4):606-11. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/pbc.24820>
- MacDonald, T.J., Coppes, M.J. (2014). Pediatric Ependymoma Treatment & Management. *Medscape*.
- Pejavar, S., Polley, M., Rosenberg-Wohl, S., Chennupati, S., Michael, D. *et al.* (2012). Pediatric intracranial ependymoma: the roles of surgery, radiation and chemotherapy. *J Neurooncol* 106(2):367-375. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0671-9>
- Pietsch, T., Wohlers, I., Goschzik, T., Dreschmann, V., Denkhaus, D. *et al.* (2014). Supratentorial ependymomas of childhood carry C11 or f95-RELA fusions leading to pathological activation of the NF- κ B signaling pathway. *Acta Neuropathol* 127(4):609-611. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1264-4>
- Soffietti, R., Bosa, C., Bertero, L., Trevisan, E., Cassoni, P. *et al.* (2014). Temozolomide for recurrent intracranial ependymoma of the adult: patterns of response, survival and correlations with mgmt promoter methylation. *Neuro-oncology* 16:42-52. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.1093%2Fneuonc%2Fnou209.34>
- Sung, K.W., Limdo, H., Lee, S.H., Yoo, K.H., Koo, H.H., *et al.* (2012). Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for anaplastic ependymoma in children younger than 3 years of age. *J Neurooncol* 107(2):335-342. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0745-8>
- Villano, J., Parker, C., Dolecek, T. (2013). Descriptive epidemiology of ependymal tumors in the United States. *Br J Cancer* 108(11):2367-2371. Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.221>
- Witt, H., Korshunov, A., Pfister, S.M., Milde, T. (2012). Molecular approaches to ependymoma: the next step(s). *Curr Opin Neurol* 25(6):745-750. Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e328359cdf5>
- Wright, K.D., Gajjar, A. (2012). Current Treatment Options for pediatric and adult Patients With ependymoma. *Current Treatment Options in Oncology* 13:465-477. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s11864-012-0205-5>



Capítulo 3

Meduloblastoma

El meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico primario (TNEP); se considera el más frecuente dentro de este grupo y es sumamente maligno (grado IV de la OMS). El acrónimo TNEP se utiliza también para describir tumoraciones con características similares a las de este tipo de tumor, ubicados en otras zonas del cuerpo.

Se desarrolla en el cerebelo, fundamentalmente al nivel del vermis, y representa alrededor de un tercio de todos los tumores de la fosa posterior. La mayoría se presenta antes de los 10 años, aunque pueden aparecer en adolescentes y adultos. Se trata de tumores embrionarios malignos invasivos, que metastizan todo el sistema nervioso central y se diseminan a través del líquido cefalorraquídeo. En casos raros, las metástasis pueden ser ganglionares, medulares u óseas.

Epidemiología

El meduloblastoma constituye alrededor del 20 % de los tumores cerebrales en niños y el 40 % de los que se presentan en la fosa posterior.

Con frecuencia, se manifiesta en la primera década de la vida y la mitad se presenta en menores de 5 a 6 años de edad; su pico de incidencia es a los 5 años y es muy común en el sexo masculino (2:1).

Histopatología

Los meduloblastomas son masas pobremente demarcadas, violáceas, blandas, friables, con algunos focos hemorrágicos que comprometen el velo medular inferior.

La histología clásica muestra que son muy vascularizados, con núcleos ovales o redondos, hipercromáticos, nucléolos prominentes y poca diferenciación citoplásmica. Las figuras mitóticas son abundantes y pueden existir focos de hemorragia y necrosis.

Usualmente se encuentra un fondo granulofibrilar; el patrón más común es el de una capa de células continuas y se pueden encontrar, además, rosetas de Homer Wright (que indican diferenciación neuroblástica) en el 40 % de los casos. Aunque a simple vista se puede observar una pseudocápsula, microscópicamente se observan células que invaden el cerebro y se extienden, a menudo, a las leptomeninges y el espacio subaracnoideo.

La diferenciación neuronal es común y se demuestra por la positividad para la sinaptofisina, enolasa específica de neurona, proteína de neurofilamento, proteína asociada al microtúbulo y tubulina.

La diferenciación astrocítica, que se evidencia por la inmunorreactividad para la proteína fibrilar glial ácida, se puede observar en el 50 % de los meduloblastomas. La tinción positiva para beta-catenina está presente en la mayoría de los tumores de la vía Wntless (WNT), al igual que se puede encontrar tinción positiva para *p53*, en los tumores con esta mutación.

Variantes histológicas:

- Desmoplásica: es la variante más frecuente de todos los meduloblastomas; se observa particularmente en niños mayores (10 %) y adultos (20 %). Se caracteriza por tener abundante colágeno y reticulina en los espacios intersticiales, al igual que “islas pálidas”, libres de reticulina. Esta variante se asocia con mutaciones en el gen *patched-1* (*PTCH1*), en el cromosoma 9, y puede evolucionar con un mejor pronóstico.
- Clásica: en su variante clásica es densamente celular; está formada por células redondas, con un núcleo hipercromático, y se pueden organizar en rosetas.
- Células grandes y anaplásico: es significativa su superposición, lo que da lugar a que en la mayoría de los estudios se consideren como una sola. De este modo, el meduloblastoma de células grandes/anaplásico se caracteriza por su diseminación a través del líquido cefalorraquídeo y se acompaña de una evolución clínica más agresiva. Son comunes un pleomorfismo nuclear marcado y la actividad mitótica elevada. Esta variante se asocia más con el grupo III molecular, en niños, y con el grupo IV, en adultos.

- Nodularidad extensa: es típica en niños; se relaciona estrechamente con la variante desmoplásica y se diferencian por tener un patrón lobulado y menos proporción de reticulina. Su pronóstico es favorable.

Subgrupos moleculares

A través de los estudios de expresión génica se ha generado una nueva aproximación a la clasificación del meduloblastoma. Así pues, el concepto de este tipo de tumor se ha extendido, pero no como una enfermedad, sino como un grupo de enfermedades clínicas y molecularmente distintas, según los subgrupos moleculares Sonic Hedgehog (SHH), Wiggless (WNT), grupo 3 y grupo 4.

Estos subgrupos tienen histopatologías tumorales, características genéticas, comportamiento y desenlaces clínicos diferentes para los pacientes, lo que permite personalizar el tratamiento y obtener mejores resultados en la supervivencia (Tabla 12).

Tabla 12. Patrón histológico y pronóstico según perfil genético

Perfil genético	Patrón histológico	Pronóstico
WNT activado	Clásico	Bajo riesgo Patrón clásico de WNT-activado
	Células grandes/anaplásico	Indeterminado
SHH activado	Células grandes/anaplásico	Alto riesgo Prevalente entre 7 y 17 años
	Desmoplásico/nodular	Bajo riesgo Prevalente en infantes y adultos
Grupo 3	Clásico	Riesgo estándar
	Células grandes/anaplásico	Alto riesgo
Grupo 4	Clásico	Riesgo estándar Patrón clásico de grupo 4
	Células grandes/anaplásico	Indeterminado

Vía del Sonic Hedgehog

Los progenitores de las células granulares pueden proliferar por las células cerebelosas de Purkinje, en un proceso mediado por la proteína Sonic Hedgehog. La señalización hiperactiva de esta proteína parece tener un efecto proliferativo sobre estas células y así contribuye a la patogenia del meduloblastoma. Dicha proteína se adhiere al receptor transmembrana PATCHED1 (PTCH1), y cuando está ausente, el receptor PTCH1 se adhiere a otra proteína, la *smoothened* (SMO) e inhibe la sobreexpresión de factores de transcripción que llevan a cabo la proliferación celular.

Vía del Wingleless

Wingleless es una proteína extracelular, cuya señalización es importante en la regulación del crecimiento y la diferenciación. Esta proteína se adhiere al receptor Frizzled (FRZ) y establece una interacción que desestabiliza el complejo multiproteico, que permite a la beta-catenina entrar al núcleo celular para funcionar como un factor de transcripción, lo cual favorece el crecimiento y la proliferación celular.

Las mutaciones en la señalización del Wingleless se identifican en pacientes con síndrome de Turcot (poliposis adenomatosa familiar y tumores cerebrales, incluido el meduloblastoma) y en pacientes con meduloblastomas esporádicos (subgrupo menos común), con una distribución de género 1:1. Se han encontrado mutaciones en el complejo multiproteico (APC/GSK-3 β /AXIN) y en la beta-catenina (5-10 % de los meduloblastomas esporádicos).

Los tumores con alteraciones en esta vía se presentan en niños y adultos, pero rara vez en lactantes. No producen metástasis y se asocian con el pronóstico más favorable de los cuatro subgrupos, con una supervivencia del 95 % a los 4 años. Se caracterizan por presentar la histología clásica del meduloblastoma, aunque se han reportado casos con histología de células grandes/anaplásico que mantienen el buen pronóstico del subgrupo de Wingleless. Los meduloblastomas de este subgrupo parecen surgir de los progenitores del labio rómbico inferior del tallo cerebral.

Grupo 3

La amplificación de alto nivel del protooncogén MYC es característica de los meduloblastomas de este grupo, y en casi todos los casos se muestra la expresión de MYC aberrante. Estos tumores se caracterizan por presentar elevados niveles de inestabilidad genómica; en cerca de un tercio se describen reorganizaciones genómicas somáticas que ocasionan la activación del factor de crecimiento *independence 1* (GFI1) o los protooncogenes *GFI1b*.

Este grupo representa aproximadamente el 25 % de los meduloblastomas esporádicos; se manifiestan principalmente en niños pequeños y son más comunes en varones (2:1). Tienen el peor pronóstico de los cuatro subtipos, con una elevada probabilidad de metástasis, al momento del diagnóstico, y una supervivencia a largo plazo menor del 50 %, a pesar de instaurar una terapia agresiva.

La mayoría muestra la histología clásica, aunque también, en menor medida, la variante de células grandes/anaplásico. Los meduloblastomas de este grupo parecen originarse de los precursores neuronales de la capa granular externa de la región subventricular.

Grupo 4

Son los tumores más comunes (34-36 %). Tienen un pronóstico intermedio (similar al Sonic Hedgehog), y una predilección por el sexo masculino (3:1). Es típica su histología clásica, aunque se han descrito las demás variantes. En estos tumores se ha identificado la amplificación de protooncogenes, tales como el *MYCN* y el *CDK6*.

Una pequeña proporción tiene activación del GFI1 o *GFI1B*, debido a variantes estructurales, como ocurre, con mayor frecuencia, en los tumores del grupo 3. La presencia del isocromosoma 17q en el 66 % de los pacientes hace de este uno de los hallazgos moleculares más característicos de dicho grupo. No se han identificado células originarias de este tipo de meduloblastoma.

Manifestaciones clínicas

La clínica depende de la edad del paciente y la extensión de la enfermedad (local o diseminada). Generalmente tiene una duración breve (menos de 3 meses), lo que refleja la agresividad biológica tumoral.

El síntoma característico es la hipertensión intracraneana por obstrucción del cuarto ventrículo (70-90 %); se pueden presentar, además, signos cerebelosos, afección de pares craneales e invasión del tallo cerebral, y signos motores aparentes cuando existe invasión medular.

La hidrocefalia, secundaria a la obstrucción del tumor, provoca cefalea, vómitos, papiledema, irritabilidad, diplopía, nistagmo y aumento del perímetro cefálico (en niños de menor edad).

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la localización del tumor: en el vermis provoca ataxia, asociada generalmente a espasticidad y marcha inestable. La localización lateral, que es más frecuente en niños mayores y adultos, se manifiesta por ataxia de miembros y disdiadocinesia.

La cefalea suele ser el primer síntoma en niños mayores: empeora en decúbito supino, comienza por la mañana y puede mejorar con el vómito. La presión en el troncoencéfalo dorsal por la hidrocefalia ocasiona el síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada vertical y pupilas reactivas a la acomodación, pero no a la luz).

La parálisis del nervio abducens es muy frecuente y se debe a la compresión del núcleo del VI par, parcialmente expuesto a lo largo del margen anterior del IV ventrículo o a la tracción o presión del nervio en su trayecto por la base craneal.

En los pacientes con enfermedad diseminada se pueden presentar manifestaciones clínicas, relacionadas con la localización metastásica, la compresión medular por la diseminación al canal espinal, o presentarse convulsiones, si la extensión llega a los hemisferios cerebrales.

Enfermedades asociadas

El meduloblastoma se asocia con las afecciones siguientes:

- Síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin-Goltz).
- Síndrome de Turcot tipo 2.
- Síndrome de Li-Fraumeni.
- Neurofibromatosis tipos 1 y 2.
- Síndrome de Rubinstein-Taybi, anemia de Fanconi y síndrome de Nijmegen.

Parte de la información sobre las vías moleculares, relacionadas con el meduloblastoma, procede de un estudio en el que se establece su asociación con dos síndromes que tienen predisposición constitucional para el desarrollo del cáncer: síndrome de Gorlin y síndrome de Turcot.

Sistemática diagnóstica

Exámenes complementarios prequirúrgicos

Esta evaluación tiene la mayor sensibilidad y especificidad en el período prequirúrgico, previo a la planificación del tratamiento oncológico:

- Exámenes de laboratorio, hemograma y hemoquímica.
- Estudios de imágenes.
- Tomografía axial computarizada contrastada de cráneo y columna total.
- Resonancia magnética con gadolinio en cráneo y columna lumbar: se debe realizar antes de la cirugía. Si estos estudios se llevan a cabo después de la operación de un tumor leptomeníngeo y resultan anormales, es difícil distinguir si los productos son derivados de necrosis o de hemorragias.
- Tomografía por emisión de positrones: PET-CT 6FDG y 68Ga-DOTA-NOC.
- Ultrasonido abdominal y gammagrafía ósea.
- Biopsia por estereotaxia.
- Citología del líquido cefalorraquídeo.

La citología del líquido cefalorraquídeo del ventrículo, obtenido durante la cirugía, es menos sensible que una muestra de citología del líquido cefalorraquídeo lumbar. Si la toma de la muestra se realiza demasiado temprano (después de la operación), puede resultar falso positivo, por tanto, se debe repetir 14 días después.

Para realizar el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo es preciso indicar la resonancia magnética espinal y la punción lumbar, como parte de la evaluación de extensión de la enfermedad. Esto se debe a que las leptomeninges espinales constituyen un sitio frecuente de diseminación, y se presentan en el 20 al 25 % de los pacientes en la primera evaluación.

Aproximadamente un tercio de los meduloblastomas hacen metástasis a otras zonas del sistema nervioso central, por la vía del líquido cefalorraquídeo. En estos casos, el examen citopatológico del líquido cefalorraquídeo puede revelar células neoplásicas. Las proteínas elevadas y la pleocitosis leve se asocian con frecuencia a un estudio citológico positivo.

Una de las principales limitaciones de la resonancia magnética es su escasa especificidad para establecer diferencias entre recurrencia y pseudoprogresión o radionecrosis. En estos casos, el PET-CT brinda una información funcional para diferenciar las lesiones secundarias al tratamiento con radioterapia, de aquellas que corresponden a recurrencia tumoral, debido a la especificidad del

comportamiento molecular del tumor. En este estudio los radiofármacos más utilizados para evaluar el meduloblastoma son: el análogo de glucosa 18F-FDG, y los ligandos del receptor desomatostatina, como el 68Ga-DOTA-NOC.

En el estudio inicial del meduloblastoma es necesario descartar la diseminación al líquido cefalorraquídeo, debido a que este es el tumor pediátrico que con mayor frecuencia provoca metástasis en el neuroeje. Aproximadamente, el 30 % de los pacientes presentará diseminación al diagnóstico; en los niños de menor edad esta probabilidad es mayor.

Exámenes complementarios posquirúrgicos

Se realizarán los siguientes:

- Resonancia magnética con gadolinio (cráneo): entre 48 y 72 h, posterior a la cirugía.
- Resonancia magnética con gadolinio (columna lumbar): de 10 a 14 días, posterior a la cirugía.
- Citología del líquido cefalorraquídeo: por lo menos 14 días después de la operación.

El diagnóstico de diseminación se realiza sobre la base de las investigaciones siguientes:

- Estudio de resonancia magnética raquimedular: de preferencia previo a la cirugía o 2 semanas después. Si no se realizó el estudio del neuroeje en el diagnóstico prequirúrgico, es importante esperar 2 semanas para evitar falsos positivos, provocados por la presencia de sangre subaracnoidea e irritación posquirúrgica.
- Citología del líquido cefalorraquídeo por punción lumbar: de 15 a 20 días después de la cirugía.

En la última década, la comunidad científica ha tratado de determinar cuál es la mejor localización para la toma de muestra del líquido cefalorraquídeo (lumbar o intracraneal), a través de la colocación previa de drenajes para la hidrocefalia. Actualmente se prefiere la muestra lumbar.

La resonancia magnética de neuroeje tiene mayor exactitud diagnóstica que la citología del líquido en el diagnóstico del meduloblastoma, de modo que se ha demostrado estadísticamente que el estudio del líquido no muestra diseminación, si la resonancia magnética de neuroeje es negativa.

La diseminación extraneural es característica en el meduloblastoma, aunque es infrecuente en el resto de los tumores del sistema nervioso central.

La prevalencia de metástasis fuera del sistema nervioso central es cercana al 7 %; las localizaciones más frecuentes son médula ósea (77 %), seguida de infiltración ganglionar (33 %).

Estratificación del riesgo y factores pronósticos

Se tendrán en cuenta los aspectos siguientes:

- Extensión de la enfermedad: los pacientes sin enfermedad metastásica tienen una supervivencia libre de progresión a 5 años, mayor que aquellos que ya tienen algún grado de metástasis espinal o extraespinal.
- Edad al momento del diagnóstico: los lactantes y niños menores de 5 años, al igual que los adultos, tienen un peor desenlace que los de edad mediana (extremos de la edad).
- Histopatología: la variante histológica desmoplásica o nodularidad extensa muestra una mejor supervivencia total, en comparación con la forma clásica. En contraste, los meduloblastomas anaplásicos o de células grandes tienen un peor pronóstico.
- Marcadores moleculares: los tumores con mejor pronóstico son los que muestran activación de la vía Wntless, mientras los que tienen amplificación del protooncogén MYC, grupo 3, tienen un peor pronóstico. Los tumores con activación de la vía Sonic Hedgehog y los del grupo 4 presentan un pronóstico intermedio.

Riesgo estándar. Los pacientes menores de 3 años generalmente se dividen en grupos de riesgo estándar y de alto riesgo.

La enfermedad de riesgo estándar se define como un tumor residual, menor de 1,5 cm² en el sitio primario posoperatorio, sin evidencia de enfermedad metastásica (M-0). R0/M0. Meduloblastoma clásico, subtipo WNT.

Alto riesgo. La enfermedad de alto riesgo se define cuando existe un tumor residual >1,5 cm² posoperatorio, con indicios de enfermedad metastásica o sin estos (M-1+). R1/M+. Histología: anaplásico y de células grandes, con amplificación del MYC, subtipos 3 y 4.

Bajo riesgo. Menores de 3 años. Histología: desmoplásicos; R0/M0, beta-catenina nuclear. Subtipo Sonic Hedgehog.

En sentido general, los pacientes menores de 3 años reciben tratamiento con protocolos separados, con el fin de evitar el empleo de la radioterapia externa y el consiguiente incremento del riesgo de aparición de secuelas neuropsicológicas graves.

Sobre la base de las características moleculares, en 2019 se presentó una nueva clasificación del riesgo, que se divide en cuatro grupos (Tabla 13).

Tabla 13. Estratificación de riesgo en el meduloblastoma

Muy alto riesgo	Meduloblastoma de células grandes/anaplásico, amplificación del C-MYC/N-MYC
Alto riesgo	Tumor residual mayor de 1,5 cm ² posoperatorio, con enfermedad metastásica de líquido cefalorraquídeo
Riesgo estándar	Resección total o tumor residual menor de 1,5 cm ² posoperatorio. No metástasis
Bajo riesgo	Meduloblastoma desmoplásico, beta-catenina

Tomado de: Juraschka, K., *et. al.* (2019). Classification and treatment of paediatric brain tumors. *J Neurosurg Pediatric*. Vol. 24, October, 2019.

En la tabla 14 se presenta el sistema de estadificación Chang, que se caracteriza por el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de metástasis.

Tabla 14. Sistema de estadificación Chang

Estadio	Definición
Tumor	
T1	Tumor <3 cm de diámetro, limitado a la porción media del vermis, el techo del cuarto ventrículo y con menos frecuencia los hemisferios cerebelosos
T2	Tumor >3 cm de diámetro que invade una estructura adyacente o llena parcialmente el cuarto ventrículo
T3	Se divide en T3a y T3b
T3a	Tumor que invade dos estructuras adyacentes o que llena completamente el cuarto ventrículo, con extensión hacia el acueducto de Silvio, el foramen de Magendie o el foramen de Luschka, y provoca una hidrocefalia acentuada
T3b	Tumor que se origina del piso del cuarto ventrículo o del puente y llena el cuarto ventrículo

Tabla 14. (continuación).

Estadio	Definición
T4	Tumor que se extiende a través del acueducto de Silvio para involucrar el tercer ventrículo o que se extiende a la porción superior del cordón cervical
Metástasis	
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematógena
M1	Células tumorales microscópicas en el líquido cefalorraquídeo
M2	Siembras nodulares, presentes en el espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos tercero o laterales
M3	Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo espinal
M4	Metástasis fuera del neuroeje

Diagnóstico diferencial

Los principales diagnósticos diferenciales de una masa de fosa posterior pediátrica son: meduloblastoma, astrocitoma pilocítico y ependimoma. El tumor teratoide rabdoide atípico (TTRA) puede confundirse en determinadas situaciones.

La consideración de meduloblastoma en el diagnóstico diferencial inicial implica una aproximación quirúrgica agresiva, dado que el volumen tumoral residual es uno de los factores pronósticos.

La imagen prequirúrgica ante esta sospecha incluye el estudio del neuroeje, por la elevada preferencia a la diseminación. Es importante la diferenciación con los otros tipos tumorales para lograr un manejo de imagen diferenciado, tanto prequirúrgico como posquirúrgico.

El ependimoma, astrocitoma pilocítico y tumor teratoide rabdoide atípico ocupan con mayor frecuencia el ángulo pontocerebeloso y las cisternas adyacentes, lo que no es característico del meduloblastoma. El ependimoma y el meduloblastoma pediátrico se presentan más en la línea media, mientras que los dos tipos tumorales restantes suelen ser excéntricos.

La presencia de una masa en la línea media, hiperatenuada por calcio, obliga a pensar en un ependimoma. A diferencia del meduloblastoma, el ependimoma

presenta una mayor calcificación, tiene una morfología *plástica*, se extiende y amolda desde el cuarto ventrículo a los forámenes de Luschka y Magendie, y a la cisterna del ángulo pontocerebeloso.

Existen, además, los astrocitomas pilocíticos, que ocupan la línea media con un gran componente sólido; son heterogéneos y presentan un contraste intenso, que hace difícil su diferenciación con el meduloblastoma.

El tumor teratoide rabdoide atípico del sistema nervioso central es de estirpe embrionaria, como el meduloblastoma; sin embargo, se presenta en niños de menor edad (media 1,3 años). Evoluciona de manera más agresiva y con una menor respuesta al tratamiento, por lo tanto, es importante su diferenciación en relación con el pronóstico. A pesar de que ambos tumores presentan características de neuroimagen similares, la localización infratentorial más frecuente del tumor teratoide rabdoide atípico es el ángulo pontocerebeloso (más hemisférica y menos central que el meduloblastoma), y presenta mayor hemorragia intralesional que el meduloblastoma.

Tratamiento

Para facilitar la atención de estos pacientes se organizó un algoritmo general que se muestra en la figura 7.

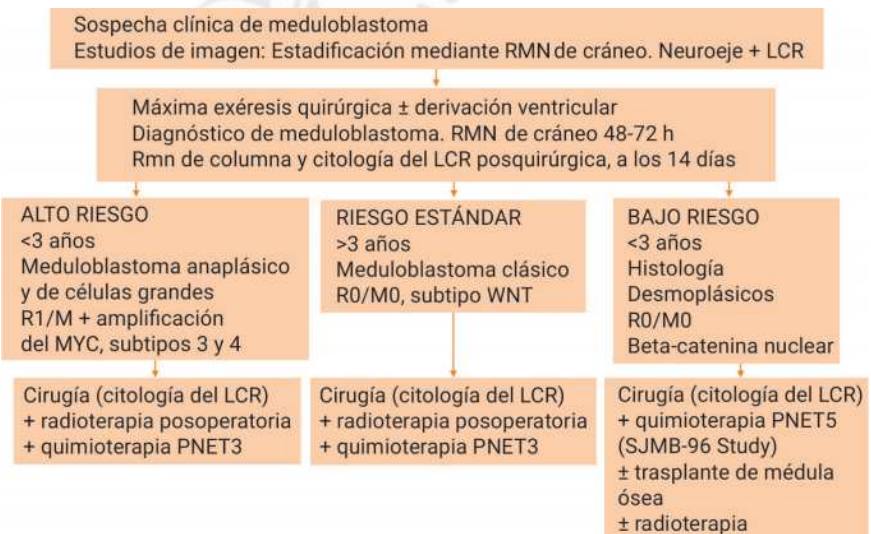


Fig. 7. Algoritmo de atención en el meduloblastoma.

Cirugía

La escisión quirúrgica es el primer paso en el tratamiento. El tumor suele ser friable y se presentan dificultades en la resección, que se deben principalmente a las adherencias al piso del cuarto ventrículo o la invasión del tronco cerebral y la hemorragia.

Con frecuencia, el neurocirujano define la exéresis como subtotal, cuando deja una capa delgada de tumor en el piso del cuarto ventrículo, aun cuando las imágenes realizadas en el posoperatorio inmediato no muestran la existencia de un tumor residual. La mortalidad perioperatoria es inferior al 5 %, aunque puede observarse un empeoramiento neurológico después de la intervención.

Irradiación

Desde hace más de 30 años se definió que la cirugía sola no es suficiente para curar a estos pacientes. La irradiación craneoespinal de todo el sistema nervioso central, a una dosis de 35 Gy, y de la fosa posterior, a una dosis de 50 a 55 Gy, es el tratamiento posoperatorio estándar. La combinación de la cirugía y la irradiación craneoespinal, a las dosis referidas, permite alcanzar una supervivencia de alrededor del 50 % a los 5 años, en todos los pacientes con meduloblastoma.

Quimioterapia

En diferentes estudios de fase 2 se ha evidenciado que el meduloblastoma es un tumor quimiosensible, por lo que los fármacos más efectivos son los derivados del platino y los agentes alquilantes.

Meduloblastoma de alto riesgo:

- Cirugía con resección máxima segura: a los 28 días posteriores a la cirugía se inicia la radioterapia, con un máximo de 40 días.
- Radioterapia craneoespinal: dosis 36-39,6 Gy, seguido de un aumento de la dosis en el lecho tumoral a 54-55,8 Gy. La quimioterapia se debe iniciar entre 4 y 6 semanas después de terminada la radioterapia.
- Quimioterapia: esquema HIT-SIOP PNET 4, por 8 ciclos, seguido de trasplante de células madre o rescate con médula ósea.

En Cuba se utiliza el esquema de quimioterapia PNET 3.

Enfermedad de riesgo estándar:

- Cirugía con resección máxima segura: a los 28 días posteriores a la cirugía se inicia la radioterapia, con un máximo de 40 días.

- Radioterapia craneoespinal: dosis 23,4 Gy en 13 fracciones, seguido de un aumento de la dosis en el lecho tumoral a 54 Gy. La quimioterapia se debe iniciar entre las 4 y 6 semanas después de terminada la radioterapia.
- Quimioterapia: esquema HIT-SIOP PNET 4, por 8 ciclos.

En Cuba se utiliza el esquema de quimioterapia PNET 3.

Meduloblastoma de bajo riesgo:

- Cirugía con resección máxima segura.
- Quimioterapia: esquema HIT-SIOP PNET 5, seguido de trasplante de células madre o rescate con médula ósea.

En la tabla 15 se muestra el esquema de quimioterapia de St Jude Meduloblastoma (SJMB-96 Study).

Tabla 15. Esquema de quimioterapia de St Jude Meduloblastoma (SJMB-96 Study)

Pacientes de alto riesgo			
Radioterapia: 36-39,6 Gy (<i>boost</i> al tumor 55,8 Gy y sitios metastásicos locales 50,4 Gy)			
Pacientes de riesgo promedio			
Radioterapia: 23,4 Gy (craneoespinal), 36 Gy (fosa posterior) y 55,8 Gy (<i>boost</i> al tumor primario)			
Seguido después de 6 semanas			
Cisplatino	75 mg/m ²	4	Intravenosa
Vincristina	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg)	4	Intravenosa
Ciclofosfamida	2000 mg/m ² (con mesna)	2,3	Intravenosa
Células de la sangre periférica o células progenitoras de la médula ósea (2 x 10 ⁶ CD34 cell/kg)		0	Intravenosa
Vincristina	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg)	6	Intravenosa
Cada 4 semanas por 4 ciclos			

En Cuba se utiliza el esquema de quimioterapia PNET 3, que se muestra en la tabla 16.

Tabla 16. Esquema de quimioterapia PNET-3 Study

Vincristina	1,5 mg/m ²	1, 7, 14	Intravenosa
Etopósido	100 mg/m ²	1-3	Intravenosa
Carboplatino	500 mg/m ²	1,2	Intravenosa

Alternando con:

Vincristina	1,5 mg/m ²	1, 7, 14*	Intravenosa
Etopósido	100 mg/m ²	1-3	Intravenosa
Ciclofosfamida	1500 mg/m ² (con mesna)	1	Intravenosa

Cada 3 semanas (4 ciclos)

*1 día solo, por 4 ciclos

En la tabla 17 se presentan otros esquemas de quimioterapia, correspondientes a la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, que se utilizan teniendo en cuenta la clasificación de riesgo.

Tabla 17. Esquemas de quimioterapia PNET-4 Study y PNET-5 Study

PNET-4 Study			
Vincristina	1,5 mg/m ²	1, 8, 15	Intravenosa
CCNU (lomustina)	75 mg/m ²	1	Oral
Cisplatino	70 mg/m ²	1	Intravenosa
Iniciar a las 6 semanas de la radioterapia y cada 42 días, por 8 ciclos Si plaquetas <30 x 10 ⁹ /L, reducir la dosis de CCNU a 50 mg/m ²			

PNET-5 Study

Bajo riesgo: 6 ciclos, alternando A-B-A-B-A-B

A: ciclos 1, 3, 5

Vincristina	1,5 mg/m ²	1, 8, 15	Intravenosa
CCNU (lomustina)	75 mg/m ²	1	Oral

Tabla 17. (continuación).

Cisplatino	70 mg/m ²	1	Intravenosa
Alternando con B: 2, 4, 6			
Vincristina	1,5 mg/m ²	1	Intravenosa
Ciclofosfamida	1000 mg/m ² (con mesna)	1, 2	Intravenosa
Iniciar a las 6 semanas de la radioterapia			
Descansar 6 semanas después del ciclo A y 3 semanas después del B			
Duración total: 27 semanas de tratamiento			
Si plaquetas <30 x 10 ⁹ /L, reducir la dosis de CCNU a 50 mg/m ²			
PNET-5 Study			
Alto riesgo: 8 ciclos, alternando A-B-A-B-A-B-A-B			
A: ciclos 1, 3, 5, 7			
Vincristina	1,5 mg/m ²	1, 8, 15	Intravenosa
CCNU (lomustina)	75 mg/m ²	1	Oral
Cisplatino	70 mg/ m ²	1	Intravenosa
Alternando con B: 2,4,6,8			
Vincristina	1,5 mg/m ²	1	Intravenosa
Ciclofosfamida	1000 mg/ m ² (con mesna)	1, 2	Intravenosa
Iniciar a las 6 semanas de la radioterapia			
Descansar 6 semanas después del ciclo A y 3 semanas después del B			
Duración total: 36 semanas de tratamiento			
Si plaquetas <30 x 10 ⁹ /L, reducir la dosis de CCNU a 50 mg/m ²			

La radioterapia no se emplea en menores de 3 años.

En los lactantes, el tratamiento consiste exclusivamente en la cirugía, seguida de quimioterapia a dosis altas, debido a la elevada morbilidad inducida por la radiación a esta temprana edad.

Meduloblastoma en bebés. El subgrupo Sonic Hedgehog es el meduloblastoma más común en los niños menores de 3 años, después de los tumores del grupo 3. Los tumores Sonic Hedgehog en bebés tienden a presentar una histología y un perfil molecular favorables. Por lo general, estos pacientes se recuperan con la cirugía, seguida de quimioterapia sin radiación.

El meduloblastoma que no clasifica como Sonic Hedgehog en bebés es más difícil de tratar, sobre todo si presentan enfermedad metastásica. Se pueden probar tratamientos, como la radioterapia focal y la quimioterapia de altas dosis con rescate de células madre, pero es difícil lograr la cura. En algunos casos los efectos secundarios pueden superar los posibles beneficios.

Recaídas

En los niños mayores que reciben irradiación craneoespinal, las recaídas ocurren, por lo general, dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico, pero es posible que se presenten recaídas muy tardías (locales, metastásicos únicos o diseminados). El pronóstico es muy grave.

A menudo, la remisión completa o parcial se puede lograr mediante la reanudación de la quimioterapia, sin embargo, en niños tratados inicialmente con irradiación craneoespinal la curación es excepcional, y el tiempo medio de supervivencia es de 6 meses (después de la recaída). En ausencia de un tratamiento efectivo de las recaídas no es necesario someter al niño a un control radiológico cerrado.

Recomendaciones de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica:

- Cirugía + *boost* RT, si hay recidiva local.
- Quimioterapia: irinotecan/temozolamida.
- Quimioterapia metronómica oral:
 - Bevacizumab: 10 mg/kg i.v., cada 14 días, durante 1 año.
 - Etopósido: 35-50 mg/m² v.o. y ciclofosfamida, 2,5 mg/kg v.o.: ciclos alternos de 21 días de etopósido y ciclofosfamida oral durante 1 año.
 - Segunda cirugía + carboplatino/etopósido por 2 ciclos.
 - Quimioterapia: temozolomida + MTX intratecal.
- Citarabina: 16-30 mg intratecal, dos veces por semana, durante 2 semanas, cada 4 semanas, alternando con etopósido intratecal durante 1 año.
- Fosfato de etopósido: 0,5 mg intratecal, días 1 al 5, cada 4 semanas.

Propuesta de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP):

- Quimioterapia: irinotecan-temozolamida.
- Quimioterapia metronómica oral.
- Cirugía + *boost* RT, si hay recidiva local.
- Considerar la quimioterapia intratecal.

Seguimiento

Se requieren los estudios siguientes:

- Resonancia magnética del encéfalo o la médula espinal cada 3 meses, durante los primeros 2 a 3 años posteriores al tratamiento.
- Después de 3 años, realizar estudios de imágenes cada 6 meses, durante los siguientes 2 años, y luego cada año.
- Después de 5 años posteriores al tratamiento, realizar resonancia magnética anual, debido a la elevada incidencia de recidivas tardías (SG a 5 años, 37 %), en comparación con los casos identificados, debido a la aparición de síntomas (SG a 5 años, 8 %).

Bibliografía

- Ashley, D.M., Merchant, T.E., Strother, D., Zhou, T., Duffner, P., Burger, P.C., *et al.* (2012). Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with non-metastatic medulloblastoma: Children's Oncology Groupstudy P9934. *Journal of clinical oncology*. Official journal of the American Society of Clinical Oncology. 30(26):3181-6. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3434977/>
- Bowers, D.C., Aquino, V.M., Leavey, P.J., Bash, R.O., Journeycake, J.M., Tomlinson, G., *et al.* (2004). Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatric blood & cancer*. 42(1):93-8. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752800>
- Calabrese, C., Poppleton, H., Kocak, M., Hogg, T.L., Fuller, C., Hamner, B., *et al.* (2007). A perivascular niche for brain tumors temcells. *Cancer cell*. 200711(1):69-82. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222791>
- Cavalli, F.M.G., Remke, M., Rampasek, L., Peacock, J., Shih, D.J.H., Luu, B., *et al.* (2017). Inter-tumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer cell*. 31(6):737-54e6. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163053/>

- Cohen, B.H., Geyer, J.R., Miller, D.C., Curran, J.G., Zhou, T., Holmes, E., *et al.* (2015). Pilot Study of Intensive Chemotherapy With Peripheral Hematopoietic Cell Support for Children Less Than 3 Years of Age With Malignant Brain Tumors, the CCG-99703 Phase I/II Study. A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Neurol.* 53(1):31-46. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5166616/>
- Dhall, G., Grodman, H., Ji, L., Sands, S., Gardner, S., Dunkel, I.J., *et al.* (2008). Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "HeadStart" and II protocols. *Pediatric blood & cancer.* 50(6):1169-75. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18293379>
- Edelstein, K., Spiegler, B.J., Fung, S., Panzarella, T., Mabbott, D.J., Jewitt, N., *et al.* (2006). Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro-oncology.* 13(5):536-45. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3093335/>
- Ellison, D.W., Kocak, M., Figarella-Branger, D., Felice, G., Catherine, G., Pietsch, T., *et al.* (2011). Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *J Negat Results Biomed.* 10:7. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3117833/>
- Fouladi, M., Gururangan, S., Moghrabi, A., Phillips, P., Gronewold, L., Wallace, D., *et al.* (2009). Carboplatin-based primary chemotherapy for infants and young children with CNS tumors. *Cancer.* 115(14):3243-53. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307774/>
- Gajjar, A., Chintagumpala, M., Ashley, D., Kellie, S., Kun, L.E., Merchant, T.E., *et al.* (2006). Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *The Lancet Oncology.* 7(10):813-20. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012043>
- Gajjar, A.J., Robinson, G.W. (2014). Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside. *Nature reviews Clinical oncology.* 11(12):714-22. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348790>
- Geyer, J.R., Sposto, R., Jennings, M., Boyett, J.M., Axtell, R.A., Breiger, D., *et al.* (2005). Multi-agent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of clinical oncology.* Official journal of the American Society of Clinical Oncology. 23(30):7621-31. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234523>
- Guerrini-Rousseau, L., Dufour, C., Varlet, P., Masliah-Planchon, J., Bourdeaut, F., Guillaud-Bataille, M., *et al.* (2017). Germline SUFU mutation carriers and medulloblastoma: clinical characteristics, cancer risk and prognosis. *Neuro-oncology.* Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6280147/>
- Hovestadt, V., Remke, M., Kool, M., Pietsch, T., Northcott, P.A., Fischer, R., *et al.* (2013). Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small

- amount of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays. *Acta neuropathologica*. 125(6):913-6. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3661908/>
- Kool, M., Korshunov, A., Remke, M., Jones, D.T., Schlanstein, M., Northcott, P.A., *et al.* (2012). Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta neuropathologica*. 123(4): 473-84. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306778/>
- Lafay-Cousin, L., Bouffet, E., Onar, A., Billups, C., Hawkins, C., Eberhart, C., *et al.* (2017). ACNS1221: A phase II study for the treatment of nonmetastatic desmoplastic medulloblastoma in children less than 4 years of age-A report from the Children Oncology Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 35(15_suppl): 10505. Recuperado de: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal
- Lafay-Cousin, L., Smith, A., Chi, S.N., Wells, E., Madden, J., Margol, A., *et al.* (2016). Clinical, Pathological, and Molecular Characterization of Infant Medulloblastomas Treated with Sequential High-Dose Chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*, 63(9): 1527-34. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031363/>
- Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., *et al.* (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 131(6): 803-20. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157931>
- McManamy, C.S., Pears, J., Weston, C.L., Hanzely, Z., Ironside, J.W., Taylor, R.E., *et al.* (2007). Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol.* 17(2): 151-64. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388946>
- Northcott, P.A., Buchhalter, I., Morrissy, A.S., Hovestadt, V., Weischenfeldt, J., Ehrenberger, T., *et al.* (2017). The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature*. 547(7663):311-7. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905700/>
- Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Liao, P., Vecchione-Koval, T., Wolinsky, Y., Kruchko, C., *et al.* (2017). CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro-oncology*. 19(suppl_5):v1-88. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29117289>
- Packer, R.J., Gajjar, A., Vezina, G., Rorke-Adams, L., Burger, P.C., Robertson, P.L., *et al.* (2006). Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 24(25):4202-8. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943538>
- Pompe, R.S., von Bueren, A.O., Mynarek, M., von Hoff, K., Friedrich, C., Kwicien, R., *et al.* (2015). Intraventricular methotrexate as part of primary therapy for children with in

fantand or metastatic medulloblastoma: Feasibility, acute toxicity and evidence for efficacy. *Eur J Cancer*. 51(17):2634-42. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346136>

Rutkowski, S., Bode, U., Deinlein, F., Ottensmeier, H., Warmuth-Metz, M., Soerensen, N., *et al.* (2005). Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *The New England journal of medicine*. 352(10):978-86. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758008>

Rutkowski, S., von Hoff, K., Emser, A., Zwiener, I., Pietsch, T., Figarella-Branger, D., *et al.* (2010). Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *Journal of clinical oncology*: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 28(33):4961-8. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940197>

Saha, A., Salley, C.G., Saigal, P., Rolnitzky, L., Goldberg, J., Scott, S., *et al.* (2014). Late effects in survivors of childhood CNS tumors treated on Head Start I and II protocols. *Pediatric blood & cancer*. 61(9):1644-52. quiz53-72. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4714700/>

Schwalbe, E.C., Lindsey, J.C., Nakjang, S., Crosier, S., Smith, A.J., Hicks, D., *et al.* (2017). Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *The Lancet Oncology*. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5489698/>

Stewart, C.F., Iacono, L.C., Chintagumpala, M., Kellie, S.J., Ashley, D., Zamboni, W.C., *et al.* (2004). Results of a phase II up front window of pharmacokinetically guided to potent in high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *Journal of clinical oncology*: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 22(16):3357-65. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310781>

Taylor, M.D., Northcott, P.A., Korshunov, A., Remke, M., Cho, Y.J., Clifford, S.C., *et al.* (2012). Molecular subgroup of medulloblastoma: the current consensus. *Acta neuropathologica*. 123(4):465-72. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306779/>

Thompson, M.C., Fuller, C., Hogg, T.L., Dalton, J., Finkelstein, D., Lau, C.C., *et al.* (2006). Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *Journal of clinical oncology*: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 24(12):1924-31. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567768>

Von Bueren, A.O., von Hoff, K., Pietsch, T., Gerber, N.U., Warmuth-Metz, M., Deinlein, F., *et al.* (2011). Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT2000 confirming the prognostic impact histology. *Neuro-oncology*. 13(6):669-79. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107096/>



Capítulo 4

Tumores germinales intracraneales

Los tumores de células germinales intracraneales se diagnostican con frecuencia en niños y adultos jóvenes. Representan entre el 3 y 5 % de los tumores cerebrales infantiles.

Clasificación

Los tumores de células germinales intracraneales del sistema nervioso central se clasifican de la manera siguiente:

- Germinomas: son el tipo más común y tienen buen pronóstico. La concentración de marcadores tumorales no se utiliza para hacer el diagnóstico.
- Tumores de células germinales no germinomatosos.

Algunos tumores no germinomatosos producen hormonas, como la alfafetoproteína (AFP) y la beta-gonadotropina coriónica humana (GCH- β). Poseen diferentes tipos:

- Carcinomas embrionarios: producen las hormonas alfafetoproteína y beta-gonadotropina coriónica humana.
- Tumores del saco vitelino/tumor del seno endodérmico: producen la hormona alfafetoproteína.
- Coriocarcinomas: producen la beta-gonadotropina coriónica humana.
- Teratoma (inmaduro y maduro).
- Tumores mixtos de células germinativas: contienen más de un tipo de célula germinativa: producen la alfafetoproteína y la beta-gonadotropina coriónica humana.

El diagnóstico y la clasificación de los tumores de células germinales del sistema nervioso central se basan en las características histológicas y los marcadores tumorales (solos o una combinación de ambos). Los germinomas de pronóstico favorable pueden segregar cantidades pequeñas de beta-gonadotropina coriónica humana.

Con frecuencia, los tumores de células germinales no germinomatosos poseen componentes germinomatosos y malignos, por ejemplo, el carcinoma embrionario, el tumor del saco vitelino o del seno endodérmico y el coriocarcinoma.

Marcadores inmunohistoquímicos y tumorales

Los marcadores tumorales varían según el tipo de tumor y se comportan como se presenta en la tabla 18.

Tabla 18. Marcadores inmunohistoquímicos y tumorales según el tipo de tumor

Tipo tumoral	GCH-β	AFP	FAP	c-kit
Coriocarcinoma	+	-	±	-
Carcinoma embrionario	-	-	+	-
Germinoma (sincitiotrofoblástico)	+	-	±	+
Teratoma inmaduro	±	±	-	±
Teratoma maduro	-	-	-	-
Tumor de células germinativas mixtas	±	±	±	±
Germinoma puro	-	-	±	+
Tumor del saco vitelino	-	+	±	-

GCH-β = beta-gonadotropina coriónica humana; AFP = alfafetoproteína; FAP = fosfatasa alcalina placentaria; + = positivo; - = negativo; ± = equívoco.

Tipo de tumor	GCH-β	AFP
Coriocarcinoma	+++	-
Carcinoma embrionario	+	+
Germinoma	(±)	-
Teratoma	-	(+)
Tumor del saco vitelino	-	+++

GCH-β = beta-gonadotropina coriónica humana; AFP = alfafetoproteína; + = positivo; - = negativo; ± = equívoco; +++ = fuertemente positivo; (±) equívoco, no hay diagnóstico; (+) = positivo, no hay diagnóstico.

Factores de riesgo

La mayoría (90 %) de los tumores de células germinales se presentan en los menores de 20 años y con mayor frecuencia en la adolescencia temprana; son de dos a tres veces más comunes en los niños que en las niñas. Los que se ubican en la región pineal afectan más a los niños y generalmente son germinomas. Los tumores de células germinales no germinomatosos y los germinomas surgen con la misma frecuencia en la región supraselar y afectan a ambos sexos.

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de un tumor cerebral de células germinales dependen del tamaño y la ubicación del tumor; puede provocar acumulación de líquido (hidrocefalia), lo que indica un aumento de la presión en el cerebro. Los tumores que se encuentran próximos a la hipófisis pueden afectar la producción de hormonas y, si están cerca del nervio óptico, pueden afectar la visión.

Cuadro clínico, según la ubicación del tumor:

Región de la glándula pineal:

- Aumento del líquido en el cerebro (hidrocefalia) y de la presión intracraneal.
- Cefalea.
- Náuseas y vómitos.
- Astenia y fatiga.
- Visión doble y dificultad para mirar hacia arriba y enfocar objetos cercanos.
- Irritabilidad.
- Trastornos de memoria.

Región supraselar:

- Cambios en la función endocrina, que provoca los síntomas siguientes:
- Retraso en el crecimiento.
- Pubertad precoz o tardía.
- Aumento de la sed y la micción (diabetes insípida).
- Problemas de visión.
- Problemas de memoria.

Región supraselar. Presentan deficiencias hormonales sutiles o manifiestas y pueden experimentar un pródromo prolongado, que dura meses o años. La diabetes insípida, que es causada por la deficiencia de la hormona antidiurética, se presenta entre el 70 y 90 % de los pacientes y es el síntoma centinela más común.

Esta deficiencia se puede compensar bebiendo cantidades excesivas de líquido durante meses o años. Eventualmente, surgen otros síntomas hormonales y déficits visuales, a medida que el tumor se expande dorsalmente y comprime o invade el quiasma óptico, y llena el tercer ventrículo para causar hidrocefalia.

Región pineal. Presenta menos síntomas que en los tumores de la región supraselar o basal, y pueden durar semanas a meses; se caracteriza por la presión intracraneal elevada y diplopía. Los síntomas y signos únicos de las masas en la región del tercer ventrículo pineal y posterior incluyen el síndrome de Parinaud (deterioro de la mirada vertical, nistagmo de convergencia y disociación de la respuesta pupilar ligera cercana), cefalea y náuseas y vómitos.

Tumores multifocales o bifocales. Los pacientes con tumores primarios multifocales o bifocales pueden presentar síndromes en la región supraselar y la región pineal.

Los síntomas inespecíficos, como la enuresis, la anorexia y las quejas psiquiátricas, pueden provocar retrasos en el diagnóstico, mientras que los signos de aumento de la presión intracraneal o los cambios visuales tienden a favorecer el diagnóstico más temprano.

Sistemática diagnóstica

Para realizar el diagnóstico se llevarán a cabo las investigaciones siguientes:

- Examen físico y antecedentes de salud.
- Examen neurológico completo.
- Examen del campo visual.
- Imágenes por resonancia magnética con gadolinio y tomografía axial computarizada contrastada de cráneo y columna total.
- Citología del líquido cefalorraquídeo de la columna vertebral.
- Prueba de marcadores tumorales (alfafetoproteína y beta-gonadotropina coriónica humana), procedimiento en el que se examina una muestra de sangre o líquido cefalorraquídeo.
- Biopsia de la lesión.
- Evaluación por endocrinología.

Estadificación del tumor de células germinales intracraneal

No existe un sistema de estadificación estándar para el tumor de células germinales en el cerebro o la médula espinal. Se describe el tumor como diagnosticado

reciente o recurrente, y con diseminación a otras partes del sistema nervioso central; se incluyen el cerebro, columna vertebral y líquido cefalorraquídeo. En sentido general no se disemina fuera del sistema nervioso central.

Los tumores germinales malignos cerebrales son histológicamente idénticos a los que se encuentran en las gónadas; se originan con mayor frecuencia en la región pineal o supraselar y algunas veces son bifocales.

La positividad de uno o dos marcadores tumorales (alfafetoproteína o beta-gonadotropina coriónica humana) en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo permite confirmar el diagnóstico con certeza, sin necesidad de realizar pruebas histológicas. Sin embargo, para los tumores no secretores se requiere la histología inicial. La primera evaluación de la extensión incluye resonancia magnética espinal y estudio citológico del líquido cefalorraquídeo.

La radioterapia es un pilar importante en el tratamiento de los tumores intracraneales de células germinales. Los disgerminomas (seminomas) son radio-curables con dosis mínimas de 45 Gy en el tumor y de 25 a 35 Gy en todo el eje cerebroespinal, con lo que se alcanza una supervivencia superior al 80 %. El pronóstico de los tumores secretores que se tratan solo con radioterapia es menos favorable y pocos pacientes se curan; en cambio, los enfermos con tumores secretores de beta-gonadotropina coriónica humana tienen un pronóstico ligeramente mejor.

Se han obtenido resultados muy alentadores con el empleo de la quimioterapia, en los enfermos que presentan tumores germinales cerebrales. Los tumores secretores son quimiosensibles, por lo que con este tipo de terapia se reducen, además de favorecer la normalización de las cifras de los marcadores tumorales, en un número frecuente de casos. Actualmente, la quimioterapia en los tumores germinales extracraneales se basa en fármacos efectivos, como los derivados del platino, etopósido e ifosfamida.

Las indicaciones terapéuticas dependen de la naturaleza secreta o no del tumor y de la posible existencia de metástasis en el momento del diagnóstico; se basan en la quimioterapia inicial, la escisión del residuo tumoral y la irradiación.

Los disgerminomas puros o tumores que secretan niveles bajos de beta-gonadotropina coriónica humana (<50 mIU/mL), sin secreción de alfafetoproteína, reciben quimioterapia después de la biopsia o la escisión inicial.

Cuando se trate de tumores localizados, que responden bien a la quimioterapia, se recibirán 4 ciclos y 40 Gy focalmente, sin irradiación profiláctica de la neuraxis. Los metastásicos, después de una respuesta adecuada a la

quimioterapia, reciben 40 Gy en el tumor y 25 Gy en el resto del sistema nervioso central. La eficacia de la quimioterapia evita la irradiación de todo el neuroeje, en la mayoría de los pacientes.

Los tumores que secretan beta-gonadotropina coriónica humana >50 mIU/mL, alfafetoproteína o ambas, se tratan con 3 o 4 ciclos de quimioterapia (2 ciclos después de la negativización del marcador). Si existe tumor, se realizará la resección, de ser posible. El tratamiento se debe completar con la radioterapia, mediante la disociación de 55 Gy en el volumen del tumor inicial, sin irradiación profiláctica de la neuraxis.

Tratamiento

El tratamiento depende de diversos factores, como el tamaño y la ubicación del tumor, la edad y la variedad histológica. Los pilares principales son la quimioterapia y la radioterapia.

Germinomas

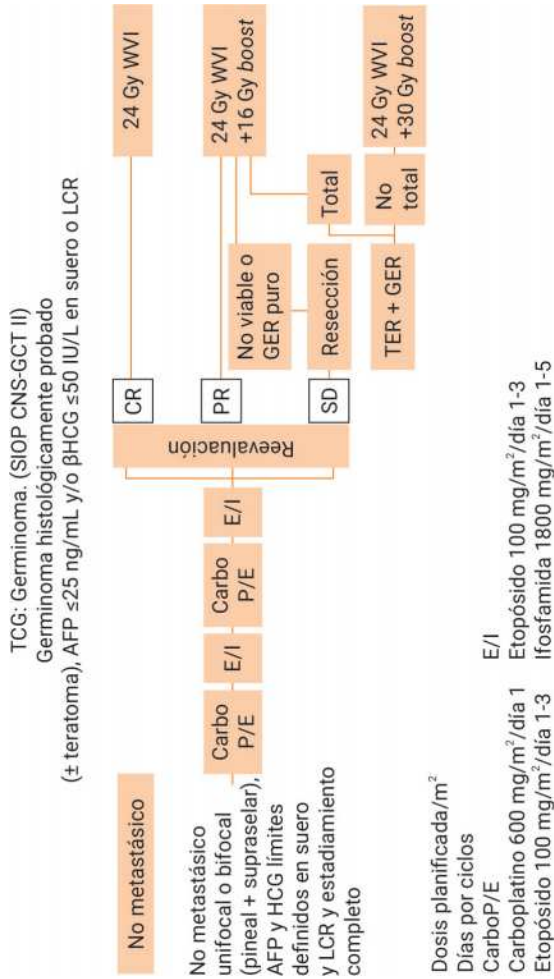
Germinoma (\pm teratoma), alfafetoproteína ≤ 25 ng/mL y beta-gonadotropina coriónica humana ≤ 50 IU/L en sangre y líquido cefalorraquídeo.

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica recomienda un esquema de tratamiento para los germinomas no metastásicos y metastásicos del sistema nervioso central, que se presenta en las figuras 8 y 9.

El esquema de quimioterapia para los germinomas se describe a continuación:

- Ciclos 1 y 3:
 - Carboplatino: $600 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, i.v., 1 día.
 - Etopósido: $100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, i.v., los días 1, 2 y 3.
- Ciclos 2 y 4:
 - Ifosfamida: $1800 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, i.v., días del 1 al 5.
 - Etopósido: $100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, i.v., días 1, 2 y 3.

Alfafetoproteína >25 ng/mL y beta-gonadotropina coriónica humana >50 IU/L en sangre y líquido cefalorraquídeo, o histológicamente coriocarcinoma, tumor de saco vitelino, carcinoma embrionario.



Leyendas: WVI: irradiación a todo el ventrículo; TER: teratoma; GER: germinoma.

Fig. 8. Esquema de tratamiento de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica para los germinomas no metastásicos del sistema nervioso central.

TCG: Germinoma. (SIOP CNS-GCT II)
 Germinoma histológicamente probado (\pm teratoma),
 AFP ≤ 25 ng/mL y/o β HCG ≤ 50 IU/L en suero o LCR

Metastásico

Metástasis craneal
 o espinales o citología
 positiva del LCR
 o estadiamiento
 incompleto acorde
 a diseminación
 o marcadores tumorales

24 Gy CSI + 16 Gy boost
 con enfermedad macroscópica

TER + GER

No total

24 Gy CSI + 16 Gy boost/
 +30 Gy boost lecho tumoral

CSI: Irradiación craneoespinal

TER: Teratoma

GER: Germinoma

Leyendas: CSI: irradiación craneoespinal; TER: teratoma; GER: germinoma.

Fig. 9. Esquema de tratamiento de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica para los germinomas metastásicos del sistema nervioso central.

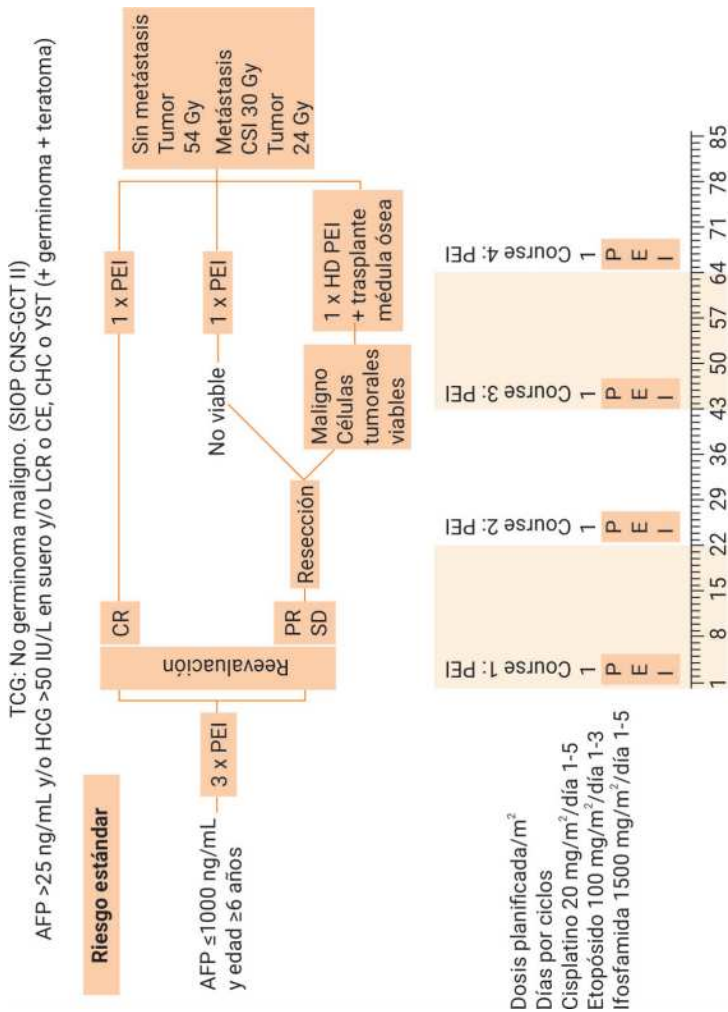
Para los tumores malignos no seminomatosos de riesgo estándar y de alto riesgo, la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica recomienda el esquema de tratamiento que se muestra en las figuras 10 y 11.

Esquema PEI:

- Cisplatino: 20 mg/m²/día, i.v., días del 1 al 5.
- Etopósido: 100 mg/m²/día, i.v., días del 1 al 3.
- Ifosfamida: 1500 mg/m²/ día, i.v., días del 1 al 5.
- Mesna: 1500 mg/m²/ día, i.v., días del 1 al 5.

Esquema HD-PEI HD (altas dosis):

- Cisplatino: 20 mg/m²/día, i.v., días del 1 al 5.
- Etopósido: 300 mg/m²/día, i.v., días del 1 al 5.
- Ifosfamida: 2000 mg/m²/ día, i.v., días del 1 al 5.
- Mesna: 2000 mg/m²/día, i.v., días del 1 al 5.



Leyendas: CE: Carcinomas embrionarios; CHC: Coriocarcinoma; YST: Tumor del saco vitelino.

Fig. 10. Esquema de tratamiento de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica para los tumores malignos no seminomatosos de riesgo estándar.

Criterios de respuesta:

- Respuesta completa (CR): es cuando no existe evidencia de enfermedad, basada en la evaluación clínica y radiográfica (resonancia magnética), y los marcadores tumorales son normales. Como el tallo hipofisario es una estructura que muestra fisiológicamente la mejora del contraste, cualquier tipo de engrosamiento o realce anormal es cuestionable y se debe clasificar como respuesta parcial. Si los marcadores tumorales están elevados en el momento del diagnóstico, deben volver a los valores normales relacionados con la edad.
- Respuesta parcial (PR): es cuando la suma del volumen de todas las lesiones medibles, calculadas a partir de los diámetros máximos en la resonancia magnética, ha disminuido en más del 50 %; no existe evidencia de progresión de ninguna lesión, ni nuevas lesiones, ni aumento de los marcadores tumorales. El fracaso de los marcadores tumorales al disminuir, de acuerdo con los valores normales relacionados con la edad, en presencia de respuesta completa radiológica, se define como respuesta parcial.
- Enfermedad estable (SD): es cuando la suma del volumen de todas las lesiones medibles ha disminuido a menos del 50 %, sin evidencia de progresión en ninguna lesión, sin nuevas lesiones y sin aumento de los marcadores tumorales en el momento del diagnóstico.
- Enfermedad progresión (PD): es cuando se incrementa el 25 % del tamaño de cualquier lesión medible; aparecen nuevas lesiones y aumentan los marcadores tumorales (excepto en la primera semana de quimioterapia).

Bibliografía

- Acharya, S., De Wees, T., Shinohara, E.T., *et al.* (2015). Long-term outcomes and late effects for childhood and young adulthood intracranial germinomas. *J Neuro Oncol* 17(5):741-6. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou311>
- Alapetite, C., Brisse, H., Patte, C., *et al.* (2010). Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience. *Neurooncology*. 12(12):1318-1325. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Calaminus, G., Frappaz, D., Kortmann, R.D., *et al.* (2017). Outcome of patients with intracranial non-germinoma to us germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncol* 19(12):1661-1672. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Cheng, S., Kilday, J.P., Laperriere, N., *et al.* (2016). Outcomes of children with central nervous system germinoma treated with multi-agent chemotherapy followed by reduce

- irradiation. *Journal of neuro-oncology* 127(1):173-180. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744133>
- Dufour, C., Guerrini-Rousseau, L., Grill, J. (2014). Central nervous system germ cell tumors: anupdate. *Current opinion in oncology*. 26(6):622-626. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25233069>
- Georgiu, C., Opincariu, I., Cebotaru, C.L., *et al.* (2016). Intracranial immature teratoma with a primitive neuroectodermal malignant transformation-case report and review of the literature. *Romanian journal of morphology and embryology*. 57(4):1389-1395. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28174809>
- Goldman, S., Bouffet, E., Fisher, P.G., *et al.* (2015). Phase II Trial Assessing the Ability of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Second-Look Surgery to Eliminate Measurable Disease for Nongerminoma to us Germ Cell Tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*33(22):2464-71. Recuperado de: <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.5132>
- Huang, X., Zhang, R., Mao, Y., Zhou, L.F., Zhang, C. (2016). Recent advances in molecular biology and treatments strategies for intracranial germ cell tumors. *World journal of pediatrics: WJP*. 12(3):275-282. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351562>
- Jeong, Y.B., Wang, K.C., Phi, J.H., *et al.* (2016). A Case of Non germinoma to us Germ Cell Tumor with Fulminant Course Concomitant Leptomeningeal Metastasis. *Brain tumor research and treatment*. 4(1):21-25. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Kakkar, A., Biswas, A., Kalyani, N., *et al.* (2016). Intracranial germcell tumors: a multi-institutional experience from three tertiary care centers in India. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3167-2>
- Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D. (2016). *Clasificación de la OMS de los tumores del sistema nervioso central*. 4th rev.ed. Lyon: IARC Press. Recuperado de: <http://www.oc.lm.ehu.es/Departamento/OfertaDocente/Teledocencia/Cruces/Cirugia1/NcEOZ.%20Clasificaci%C3%B3n%20tumores%20SNC%20OMS%202016%20Imprimir.pdf>
- Murray, M.J., Bailey, S., Heinemann, K., *et al.* (2017). Treatment and outcomes of UK and German patients with relapsed intracranial germ cell tumors following uniform first-line therapy. *Int J Cancer*141(3):621-635. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/ijc.30755>
- Oya, S., Saito, A., Okano, A., *et al.* (2014). The pathogenesis o intracranial growing teratoma syndrome: proliferation of tumor cells or formation of multiple expanding cysts? Two case reports and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 30(8):1455-61. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2396-5>



Capítulo 5

Tumores germinales extracraneales

Los tumores malignos de células germinales constituyen entidades histológicamente diversas, que se presentan en diferentes localizaciones y grupos de edad; pueden ser intracraneales o extracraneales. No son frecuentes en la población infantojuvenil y representan alrededor del 3 % de los casos con cáncer en menores de 15 años.

Estos tumores se originan en las células germinales primordiales que, durante la embriogénesis, migran a través del mesenterio del saco vitelino a las gónadas. La localización más frecuente es en ovario y testículo; pero también pueden aparecer en la línea media de sitios extragonadales, como sacrococcígeo, mediastínico y retroperitoneal. La ubicación en la línea media obedece a una migración embrionaria aberrante de las células germinales primordiales. Debido a que se originan de células pluripotenciales, muestran una gran heterogeneidad, con un rango amplio de subtipos histológicos, expresión de marcadores y manifestaciones clínicas diferentes, según el sitio de origen del tumor primario y la edad del paciente.

En niños más jóvenes afecta principalmente las gónadas, el mediastino y la glándula pineal, y sus características biológicas son diferentes a las que se presentan en los adolescentes y adultos jóvenes.

Se pueden diagnosticar a cualquier edad, sin embargo, tienen dos picos de máxima incidencia; el primero en niños pequeños (de 0 a 4 años) y el segundo, después de la pubertad.

Desde el punto de vista genético se registran estudios que muestran un patrón de alteraciones citogenéticas, diferente a los encontrados en

los adultos: se han determinado aberraciones en el isocromosoma 12p, en el brazo corto y el brazo largo del cromosoma 1, y en el brazo largo del cromosoma 6, fundamentalmente. Por tal motivo, se ha reportado la asociación con un riesgo incrementado de tumor de células germinales del testículo y extracraneal mediastinal, en los casos con criptorquidia, síndrome de Klinefelter y síndrome de Turner, en el caso de las niñas con tumores de ovario.

La enfermedad metastásica está presente en el 20 % de los casos, en el momento del diagnóstico, y los sitios más comunes son pulmón, hueso, hígado y cerebro.

Los pacientes que presentaban tumores extracraneales malignos de células germinales alcanzaban una tasa de supervivencia de 15-20 % a los 3 años, después de la cirugía y la radioterapia; sin embargo, con el advenimiento de la quimioterapia basada en cisplatino se incrementó al 75 % y más de 90 % a los 5 años. El pronóstico y el tratamiento dependen de diferentes factores, como la histología del tumor, la edad del paciente (si es un niño de corta edad o un adolescente), el estadio de la enfermedad y el sitio primario.

En Cuba se utilizan esquemas de primera línea (como los que reporta la literatura), que incluyen el cisplatino asociado a otros medicamentos citotóxicos en diferentes combinaciones: esquema BEP (bleomicina-etopósido-cisplatino), JEB (carboplatino-etopósido-bleomicina) PVB (cisplatino-vinblastina-bleomicina), con los que se han obtenido buenos resultados en cuanto a respuesta y supervivencia.

Clasificación histológica

Pueden ser gonadales o extragonadales:

1. Gonadales:

a) Ovario:

- Germinales:
 - Teratomas (maduros e inmaduros).
 - Disgerminoma.
 - Tumor del saco vitelino (tumor de senos endodérmicos).
 - Carcinoma embrionario.
 - Germinal mixto maligno.
 - Coriocarcinoma.
 - Gonadoblastoma.
 - Poliembrioma.

- Epiteliales (con sus variedades histológicas):
 - Tumores serosos.
 - Tumores mucinosos.
 - Tumores endometrioides.
 - Tumores de células transicionales.
 - Tumores de células escamosas.
 - Tumor epitelial mixto.
 - Carcinoma indiferenciado.
 - Tumores del estroma del cordón sexual: tumor de células de la granulosa y del estroma.
- b) Testículo:
- Tumores del saco vitelino.
 - Carcinoma embrionario.
 - Teratoma.
 - Teratocarcinoma.
 - Gonadoblastoma.
 - Otros no germinales.
 - Tumores del estroma-células de Leydig, de Sertoli.
2. Extragonadal:
- a) Teratomas: sacro, mediastino, retroperitoneo.
 - b) Tumor de senos endodérmicos.
 - c) Carcinoma embrionario.

Clasificación por riesgo

Se realizará sobre la base de los riesgos bajo, intermedio y alto:

- Riesgo bajo: en este grupo se incluyen los pacientes en estadio I, tratados solo con cirugía, y que cumplen un seguimiento estricto que permite documentar que los marcadores tumorales se han normalizado después de la resección. El Children's Oncology Group (COG) ha dictado pautas estrictas para la evaluación y el seguimiento de los pacientes que están bajo observación, con el objetivo de detectar tempranamente cualquier recurrencia de la enfermedad o reaparición del tumor.
- Riesgo intermedio: incluye a pacientes con tumores gonadales en estadios II-IV, a excepción de los enfermos de 15 años o más, con tumores testiculares y ováricos en estadio IV, con tumores extragonadales en estadio I-II.

En este grupo la supervivencia global es mayor del 90 % cuando se utilizan 4 o 6 ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina estándar, a las dosis recomendadas, lo que indica que se pudiera reducir la terapia.

- Riesgo alto: se corresponde con los pacientes que presentan tumores extragonadales avanzados (estadios III y IV). La supervivencia alcanza aproximadamente el 80 % con regímenes estándares a base de platino.

Tumores de células germinales malignos recurrentes en la infancia

Afortunadamente la recidiva en los tumores de células germinales es poco común, solo ocurre en un bajo número de niños y adolescentes. Se reporta que entre el 20 y 30 % de los pacientes con enfermedad extragonadal y gonadal avanzada padecen de enfermedad recurrente. El éxito del tratamiento depende del régimen terapéutico inicial y de la respuesta tumoral. Debe intentarse un tratamiento quirúrgico de rescate y asociar la poliquimioterapia.

Si los varones con enfermedad testicular en estadio I, tratados inicialmente con resección quirúrgica y observación, presentan una recaída, se pueden salvar mediante una escisión quirúrgica adicional y el empleo de la quimioterapia estándar con cisplatino, etopósido y bleomicina, a las dosis recomendadas, cada 21 días, por 4 ciclos.

Sistemática diagnóstica

Historia clínica:

- Precisar, mediante una anamnesis detallada, los síntomas que presenta el paciente.
- Examen físico minucioso.
- Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y se relacionan directamente con el tumor primario y las metástasis; pueden manifestarse con un síndrome paraneoplásico.
- *Performance status* (escala de estado funcional), según la escala de Karnofsky y Lansky.

Exámenes complementarios:

- Hemograma completo.
- Eritrosedimentación.

- Química sanguínea: TGP, TGO, urea, creatinina, ácido úrico, glicemia, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albumina sérica.
- Coagulograma completo.
- Antígeno de superficie para la hepatitis B y C.
- Marcadores tumorales: alfafetoproteína, gonadotropina coriónica, hormona deshidrogenasa láctica (LDH).
- Cituria y heces fecales.

Estrategia imagenológica:

- Ultrasonido en la región afectada (sacroccógea, mediastino, abdomen).
- Rayos X de tórax: anteroposterior y lateral.
- Tomografía axial computarizada contrastada de tórax y abdomen.
- Resonancia magnética nuclear, según la zona.
- Survey óseo.
- Gammagrafía ósea, si es necesario.

Otros:

- Filtrado glomerular (por el empleo de cisplatino).
- Audiometría (por el empleo de cisplatino).
- Interconsulta con el cardiólogo.

Confirmación histológica:

- Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).
- Biopsia exéretica (si es posible por enfermedad localizada, realizar resección completa de la lesión tumoral).

Sistemática diagnóstica antes de cada ciclo:

- Hemograma completo.
- Eritrosedimentación.
- Química sanguínea: enzimas hepáticas (TGP, TGO), urea, creatinina, ácido úrico, glicemia, fosfatasa alcalina (FAL), colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albumina sérica.
- Marcadores tumorales: alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica (LDH).
- Rayos X de tórax: anteroposterior y lateral.
- Ultrasonido en sitios primarios.

Localización extragonadal

Teratomas

Son los tumores de células germinales más frecuentes. Pueden ser maduros (benignos) e inmaduros. Contienen tejido de las tres capas de células germinales, por tanto, pueden ser sólidos o quísticos y poseen, además, tejido inmaduro, sobre todo neuroepitelial. En estas localizaciones no presentan cápsula externa, aspecto importante para la cirugía.

Se localizan, con frecuencia, en la región sacrococcígea de recién nacidos, lactantes y niños pequeños, pero también en el mediastino anterior.

Se pueden presentar como una masa sacrococcígea o con síntomas de compresión neural (estreñimiento u obstrucción urinaria) y en dependencia del sitio de origen (mediastino, retroperitoneo).

Los teratomas no producen gonadotropina coriónica humana, sin embargo, pueden secretar o no secretar alfafetoproteína; si estos marcadores muestran un aumento progresivo, se debe pensar en un tumor del saco vitelino o coriocarcinoma.

Tratamiento

Cirugía. La deben realizar cirujanos con experiencia oncológica, con el fin de lograr la resección completa.

Quimioterapia. Se indica en teratomas inmaduros y malignos. Si la histología muestra un teratoma maduro, con áreas de inmadurez, se sugiere una valoración exhaustiva para definir el empleo de medicamentos oncoespecíficos (esquema bleomicina-etopósido-platino). Se indica, de inicio, en la enfermedad avanzada, seguida de cirugía.

La mayoría de los tumores sacrococcígeos reaparecen localmente en el sitio del tumor primario. En estos casos, el tratamiento es quirúrgico, seguido de quimioterapia de rescate. Si no es posible la resección total, se debe evaluar la radioterapia local.

Germinoma

La mayoría afecta el mediastino. Se trata, por lo general, de tumores encapsulados, sólidos; las metástasis hematógenas son raras. La cirugía es el tratamiento de elección, seguida de quimioterapia adyuvante (esquema bleomicina-etopósido-cisplatino). En las localizaciones mediastínicas y la enfermedad avanzada se

realiza la biopsia y se indica, de inicio, la quimioterapia; al culminar, se evalúa la cirugía. Por tratarse de tumores radiosensibles, se evalúa la radioterapia asociada o no a la quimioterapia, en caso de enfermedad irresecable o recurrente.

Carcinoma embrionario

El carcinoma embrionario es el tumor de células germinales no seminomatoso más indiferenciado; por su localización puede ser gonadal o extragonadal. Casi nunca se observa en forma pura, debido a que con frecuencia es parte de un tumor mixto. En varones jóvenes la localización más común es en el testículo. Son muy agresivos, con un alto potencial metastásico. No producen alfafetoproteína ni gonadotropina coriónica humana, y son positivos para CD30 por inmunohistoquímica. La cirugía, seguida de la poliquimioterapia mediante la aplicación de los esquemas PEB (bleomicina-etopósido-cisplatino) y PVB (cisplatino-vinblastina-bleomicina), a las dosis recomendadas en 4 ciclos, cada 21 días, son el tratamiento de elección. La radioterapia se emplea cuando no se obtiene la respuesta adecuada a la quimioterapia planificada.

Tumor del saco vitelino o tumor de senos endodérmicos

El tumor del saco vitelino (*yolk sac tumor*) o tumor de senos endodérmicos es el tumor maligno más frecuente en lactantes y niños pequeños; en la adolescencia generalmente forma parte de tumores mixtos. Se pueden hallar niveles elevados de alfafetoproteína; sin embargo, no produce gonadotropina coriónica. La cirugía y la quimioterapia adyuvante, con la aplicación del esquema bleomicina-etopósido-cisplatino, constituyen el tratamiento de elección. La radioterapia no juega un papel importante en la terapia de este tipo de tumor.

Reevaluación integral al terminar el tratamiento

La reevaluación integral al terminar el tratamiento se realizará sobre la base de los aspectos siguientes:

- Indicar exámenes complementarios:
 - Hemoquímica completa: enzimas hepáticas (TGP, TGO), urea, creatinina, ácido úrico, glicemia, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albumina sérica.
 - Antígeno de superficie para la hepatitis B y C (AgS HB y C).
 - Marcadores tumorales: alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica.

- Realizar estudios de imágenes:
 - Tomografía axial computarizada contrastada.
 - Resonancia magnética nuclear.
 - Gammagrafía, si es necesario.
- Clasificar la enfermedad según los resultados anteriores:
 - Remisión completa (RC).
 - Remisión parcial (RP).
 - Enfermedad estable (EE).
 - Progresión (P).
- Decidir la conducta:
 - Seguimiento por consulta de oncología.
 - Precisar la necesidad de otra estrategia de tratamiento, si remisión parcial (RP), enfermedad estable (EE) o progresión (P).

Seguimiento postratamiento

El seguimiento postratamiento se debe hacer mediante la evaluación clínica, los exámenes complementarios, los estudios imagenológicos y los marcadores tumorales:

- Durante el primer año: mensual.
- En el segundo y tercer años: cada 3 meses.
- En el cuarto año: cada 6 meses.
- En el quinto año y más: anual.

También se tendrán presentes la observación y el seguimiento de los efectos tardíos del tratamiento.

Tumores de ovario

Epidemiología

Los tumores de células germinales del ovario son poco comunes, por lo general agresivos y unilaterales; se observan con mayor frecuencia en adolescentes o mujeres jóvenes.

Los tumores más comunes en las etapas neonatal y prepuberal son benignos y cerca del 40 %, malignos; estos últimos, en su mayoría, son de origen germinal, a diferencia de los malignos en la mujer adulta, cuya prevalencia es de origen epitelial, con un peor pronóstico. Tienen una incidencia anual entre el 1 y 2 % del total

de cánceres en la infancia, y se presentan con mayor frecuencia en la adolescencia, aunque pueden surgir a cualquier edad. En el ovario también se asientan otras entidades malignas, como el linfoma no Hodgkin, sarcomas y otras.

Se han descrito asociaciones del tumor de ovario con algunos síndromes genéticos, entre los que se reportan con mayor frecuencia los siguientes:

- Disgerminoma y gonadoblastoma: con la disgenesia gonadal (46XY).
- Ataxia telangiectasia: con el gonadoblastoma.
- Síndrome de Peutz-Jegher: con el tumor de células de la granulosa.
- Encondromatosis y hemangiomas: con tumores germinales.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los tumores de ovarios incluyen, entre otras, las siguientes:

- En etapa temprana: pueden ser asintomáticos o manifestarse con una sintomatología inespecífica, como náuseas, dispepsia y molestias abdominales bajas, entre otras.
- Dolor abdominal recurrente o agudo: es la forma de presentación más frecuente (alrededor del 80 % de las pacientes lo refieren); puede constituir una urgencia quirúrgica, debido, probablemente, a una torsión ovárica. Además, existen otros síntomas más específicos:
 - Presencia de una masa abdominal, localizada con frecuencia en la excavación pelviana, redondeada, de consistencia firme, superficie lisa, renitente (si es quístico), y puede acompañarse de dolor y distensión.
 - Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos y constipación, cuando el tumor comprime el recto.
 - Síntomas urinarios: disuria e incremento de la frecuencia urinaria, también por compresión.
 - Trastornos menstruales: amenorrea o hiperpolimenorrea.
 - Sangrado o flujo vaginal anormal.
 - Manifestaciones de pubertad precoz: crecimiento corporal acelerado, aunque son raras; se presentan cuando se trata de un coriocarcinoma o el tumor se deriva del cordón sexual.
- Neoplasias malignas de ovario: se diseminan por las vías linfática y hematológica, y por contigüidad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los tumores de ovario se realizará teniendo en cuenta las afecciones siguientes:

- Quiste benigno del ovario.
- Embarazo normal o tubárico en pacientes con vida sexual activa.
- Apendicitis aguda.
- Absceso pelviano.
- Sarcomas pélvicos.
- Linfoma no Hodgkin de asiento en ovario.
- Afecciones que provocan pubertad precoz isosexual o heterosexual.

Clasificación

Clasificación histológica según la Organización Mundial de la Salud:

1. Tumores epiteliales:
 - a) Serosos.
 - b) Mucinosos.
 - c) Endometrioides.
 - d) Mesonefroides.
 - e) De Brenner.
 - f) Carcinomas.
 - g) Mixtos.
 - h) Indiferenciados.
 - i) Sin clasificar.
2. Tumores del estroma del cordón sexual:
 - a) Tumores de células de la granulosa y del estroma.
 - Tumor de células de la granulosa.
 - Tecoma.
 - Fibroma.
 - b) Arrenoblastoma.
 - c) Girandoblastoma.
 - d) Tumores del cordón sexual.
 - e) Sin clasificar.
3. Tumores de células germinales:
 - a) Disgerminoma.
 - b) Tumores de senos endodérmicos.
 - c) Carcinoma embrionario.

- d) Poliembrioma.
- e) Coriocarcinoma.
- f) Gonadoblastoma.
- g) Teratomas:
 - Maduro:
 - Sólido.
 - Quístico: quiste dermoide y quiste dermoide con transformación maligna.
 - Inmaduro.
- 4. Tumor germinal mixto.
- 5. Otros tumores.

Clasificación por estadios, según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia: las etapas son similares a las definidas por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para tumores malignos ováricos epiteliales:

- Etapa I: es el tumor de células germinales del ovario donde el crecimiento está limitado a los ovarios.
- Etapa IA: crecimiento limitado a un ovario; sin ascitis. No se observa tumor en la superficie externa; cápsula intacta.
- Etapa IB: crecimiento limitado a ambos ovarios; sin ascitis. No se observa tumor en las superficies externas; cápsulas intactas.
- Etapa IC: el tumor se corresponde con la etapa IA o IB; hay afectación en la superficie de uno o ambos ovarios; ruptura de la cápsula; presencia de ascitis que contiene células malignas o lavado peritoneal positivo. El pronóstico se evalúa según los criterios para asignar la etapa IC; resulta de gran valor conocer si la ruptura de la cápsula fue espontánea o causada durante la cirugía, y si las células malignas detectadas proceden de los lavados peritoneales o de la ascitis.
- Etapa II: es el tumor de células germinales del ovario donde el crecimiento afecta uno o ambos ovarios, con extensión pélvica.
- Etapa IIA: extensión y metástasis al útero o trompas.
- Etapa IIB: extensión a otros tejidos pélvicos.
- Etapa IIC: el tumor se corresponde con la etapa IIA o IIB, con afectación en la superficie de uno o ambos ovarios; ruptura de la(s) cápsula(s); presencia de ascitis que contiene células malignas o lavados peritoneales positivos. El pronóstico se evalúa según los criterios para asignar la etapa IIC; resulta

de gran valor conocer si la ruptura de la cápsula fue espontánea o causada durante la cirugía, y si las células malignas detectadas proceden de los lavados peritoneales o de la ascitis.

- Etapa III: es el tumor de células germinales del ovario donde el crecimiento afecta uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales fuera de la pelvis y ganglios retroperitoneales o inguinales positivos. La metástasis hepática superficial equivale a esta etapa. El tumor está limitado a la pelvis verdadera, pero con extensión maligna al intestino delgado o al omento, verificada por histología.
- Etapa IIIA: tumor limitado macroscópicamente a la pelvis verdadera, con ganglios negativos, pero con siembras microscópicas en las superficies peritoneales del abdomen, confirmadas por histología.
- Etapa IIIB: tumor en uno o ambos ovarios, con implantes histológicamente confirmados en superficies peritoneales del abdomen, sin exceder 2 cm de diámetro y ganglios negativos.
- Etapa IIIC: implantes abdominales mayores de 2 cm de diámetro y ganglios retroperitoneales o inguinales positivos.
- Etapa IV: es el tumor de células germinales del ovario donde el crecimiento afecta uno o ambos ovarios, con metástasis a distancia. Si existe derrame pleural, el resultado del estudio citológico debe ser positivo para asignar esta etapa. Las metástasis en el parénquima hepático son propias.

En cualquier etapa, la ascitis se relaciona con el derrame peritoneal (citológicamente positivo) y la excesiva cantidad de líquido, según la opinión del cirujano, o bien ambas cosas.

Clasificación por estadios, según Children's Cancer Group y Pediatric Oncology Group:

- Estadio I:
 - Limitado al ovario; lavado peritoneal negativo de células malignas.
 - No evidencias clínicas, radiológicas ni histológicas de tumor, más allá del ovario.
 - Marcadores tumorales normales, después de la declinación de su vida media, posquirúrgica.
 - Gliomatosis peritoneal: nódulos peritoneales, compuestos enteramente de células gliales, sin células malignas, no sobreestadia a la paciente.
- Estadio II:

- Residuos microscópicos o ganglios positivos ≥ 2 cm, medidos por el patólogo.
- Lavado peritoneal negativo de células malignas.
- Marcadores tumorales positivos o negativos.
- Gliomatosis peritoneal presente no sobreestadía a la paciente.
- Estadio III:
 - Ganglios linfáticos positivos de células malignas >2 cm, medidos por el patólogo.
 - Enfermedad residual macroscópica o por biopsia.
 - Enfermedad diseminada por contigüidad a peritoneo, intestino o vejiga.
 - Lavado peritoneal positivo de células malignas.
 - Marcadores tumorales positivos o negativos.
- Estadio IV: metástasis a distancia, incluyendo el hígado.

Esta clasificación supera la de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia porque tiene en cuenta los aspectos siguientes:

- Utilidad de los marcadores tumorales para predecir el pronóstico.
- No influencia de la presencia de gliomatosis peritoneal, si solo está compuesta por elementos gliales maduros.
- Alto riesgo de recurrencia cuando el lavado peritoneal es positivo a células neoplásicas.

Sistemática diagnóstica

Historia clínica detallada:

- Anamnesis: precisar los síntomas que presenta la paciente y cuándo se iniciaron; si tiene vida sexual activa, en el caso de las adolescentes; antecedentes patológicos personales y familiares.
- Examen físico: minucioso y completo, que incluye la palpación del abdomen. Este se debe hacer con la paciente relajada para facilitar la caracterización de la masa tumoral, definir si la tumoración es unilateral o bilateral, si existen visceromegalias, adenomegalias inguinocrurales, ascitis y derrame pleural, así como signos de precocidad sexual.
- *Performance status* según criterios de la Organización Mundial de la Salud, teniendo en cuenta la escala de Karnofski y Lansky.
- Peso, talla y superficie corporal.

Exámenes complementarios:

- Estudios de laboratorio clínico.
- Hemograma y conteo de plaquetas, conteo absoluto de neutrófilos.
- Química sanguínea: enzimas hepáticas (TGO, TGP, GGT), urea, creatinina, glicemia, fosfatasa alcalina, proteínas totales y albúmina sérica, colesterol, triglicéridos, ácido úrico.
- Coagulograma completo.
- Antígeno de superficie para la hepatitis B y C.
- Marcadores séricos de alfafetoproteína y gonadotropina coriónica humana, antes y después de la cirugía y en líquido ascítico, si existiera, pues, aunque no son específicos, son de gran ayuda para el diagnóstico.
- Citoria y heces fecales.

Estrategia imagenológica:

- Rayos X de tórax: anteroposterior y lateral.
- Ultrasonido de abdomen y pelvis (puede ser transvaginal en pacientes que iniciaron relaciones sexuales): para determinar las características de la tumoración (quística, sólida, compleja, con calcificaciones), tamaño y relación con estructuras vecinas.
- Tomografía axial computarizada contrastada de tórax y abdomen: para una mayor precisión de las características del tumor, de la existencia de metástasis a ganglios y otros órganos (hígado, pulmón).
- Resonancia magnética nuclear (según criterio médico).
- Survey óseo: para descartar metástasis óseas.
- Gammagrafía ósea: si existe evidencia de extensión a huesos.

Otros:

- Audiometría: antes del empleo del cisplatino y al culminar el tratamiento.
- Interconsulta con el cardiólogo: previo a la quimioterapia.
- Filtrado glomerular: por el empleo de cisplatino, previo al tratamiento.

Confirmación histológica: estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

Antes de comenzar cada ciclo de tratamiento se deberán realizar las investigaciones siguientes:

- Examen físico minucioso.
- Valoración de la respuesta y toxicidad al tratamiento.

- Hemograma completo, eritrosedimentación, conteo absoluto de neutrófilos.
- Química sanguínea: enzimas hepáticas (TGP, TGO), urea, creatinina, fosfatasa alcalina, hormona lactato deshidrogenasa (LDH), glicemia.
- Ionograma, calcio, fósforo y magnesio séricos, previos al empleo del cisplatino.
- Ultrasonidos: abdominal y pélvico.
- Rayos X de tórax: anteroposterior y lateral.
- Otros estudios: según juicio clínico.

Si después de 3 ciclos de tratamiento, los marcadores tumorales no se han negativizado o reaparecen positivos, es imperativo reevaluar al paciente de manera integral (exploración clínica, indicación de complementarios y estudios de imágenes necesarios), para descartar una recaída o progresión de la enfermedad y decidir el cambio de la estrategia terapéutica, que incluye una nueva cirugía u otro esquema de quimioterapia.

Factores pronósticos desfavorables:

- Metástasis a hígado, cerebro o hueso.
- Masa abdominal palpable y metástasis pulmonares.
- Masa mediastinal >50 % del diámetro del tórax.
- Metástasis pulmonares >3 cm o más de 10 cm entre todas.
- Alfafetoproteína >1000 ng/mL.
- Hormona gonadotropina coriónica humana >10 000 U/mL.
- Hormona lactato deshidrogenasa (LDH) elevada.

Clasificación por riesgo

Esta clasificación es similar a la de los tumores de células germinales extragonadales.

Tratamiento

El manejo de los tumores germinales del ovario constituye un reto para el equipo multidisciplinario de atención, debido a su gran heterogeneidad en cuanto a la histología, localización y comportamiento. Es importante definir la conducta

más adecuada para la paciente y tratar de conservar la fertilidad, ya que, con las nuevas estrategias de tratamiento, se logra cada vez más el diagnóstico en estadios tempranos y, con ello, se incrementa el porcentaje de curación y supervivencia con calidad.

En pediatría, el tratamiento de los tumores de ovario es multimodal e incluye:

- Cirugía.
- Poliquimioterapia.
- Radioterapia.

Cirugía

Es la piedra angular del tratamiento de los tumores de ovario y depende de los aspectos siguientes:

- Si el tumor es localizado, pequeño y no metastásico, y las imágenes no muestran evidencia de crecimiento invasivo a otros órganos del sitio de origen:
 - Se debe realizar salpingooforectomía unilateral con ligadura de la trompa, en la zona más cercana al útero. Es preciso explorar, de manera cuidadosa, la superficie del ovario contralateral, hígado, mesenterio, epiplón, estómago, intestino, páncreas, cara inferior del diafragma, y los ganglios pélvicos, retroperitoneales y periaórticos. Ante cualquier lesión sospechosa o anormal a la inspección o palpación se debe tomar muestra para el estudio histológico. En esta exploración se puede encontrar un hallazgo particular, que coincide con la presencia de múltiples nódulos pequeños al nivel del peritoneo de tejido glial, lo que se corresponde con una gliomatosis peritoneal, descrita en estos tumores.
 - No se debe realizar lavado peritoneal con suero fisiológico, como se establecía antes: se recomienda la aspiración del fondo de saco de Douglas, zonas declives paracólicas (derecha e izquierda y espacio subdiafragmático), para el estudio citológico y marcadores tumorales.
 - Si existiera ascitis, se tomará muestra del líquido para estudio citológico y marcadores tumorales.

- Si el tumor es voluminoso, extendido, invasivo o metastásico: se realizará, de inicio, una biopsia por aspiración con aguja fina o biopsia quirúrgica, y se indicará poliquimioterapia.

Si los marcadores tumorales (alfafetoproteína y hormona gonadotropina coriónica humana) son positivos, se confirma el diagnóstico de neoplasia germinal; se difiere la cirugía, de inicio, y se empieza con poliquimioterapia citorreductora, en correspondencia con el criterio clínico humoral.

La exéresis quirúrgica se evaluará después de varios ciclos de quimioterapia. En los casos con aprobación de la cirugía se revisará, de manera detallada, la cavidad peritoneal y el espacio retroperitoneal, para verificar el estado de la enfermedad.

Si la biopsia por aspiración con aguja fina no es útil y los marcadores tumorales son positivos, no se efectuará la biopsia quirúrgica; se comenzará, de inmediato, con la poliquimioterapia, previo resultado de los estudios imagenológicos, de laboratorio y marcadores de rutina.

Después de la exéresis quirúrgica de la lesión tumoral se completará el esquema de quimioterapia planificado, si es posible.

- Si el tumor es bilateral: se tendrá en cuenta que se trata de niñas en etapa prepuberal, en la pubertad o en pleno desarrollo sexual, por tanto, es necesario tratar de preservar la fertilidad, debido a que un gran porcentaje de estas pacientes sobrevive al cáncer.

De ser posible, se realizará la salpingooforectomía unilateral (del anejo más afectado) y posteriormente se aplicará la poliquimioterapia.

Al culminar el tratamiento planificado se recomienda un *second look* o re-evaluación quirúrgica.

Quimioterapia

El advenimiento de las terapias con cisplatino ha incrementado, de forma notable, el porcentaje de curación y supervivencia de estas pacientes.

En ocasiones, cuando la respuesta a la quimioterapia no es satisfactoria, se ha utilizado el rescate hematológico con trasplante autólogo.

El esquema de tratamiento de primera línea es el BEP (cisplatino, etopósido y bleomicina) (Tabla 19).

Tabla 19. Esquema BEP de primera línea

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días
Cisplatino	20 mg/m ² /día, en infusión de 6 h	Intravenosa	1 al 5
<p>Considerar todas las medidas para minimizar los efectos adversos. Realizar un control estricto del balance hidromineral, incluida la diuresis. Administrar el tratamiento antiemético de sostén. Indicar ionograma antes de cada administración de cisplatino. Puede provocar nefrotoxicidad, náuseas, vómitos, ototoxicidad, trastornos electrolíticos (hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia o hipernatremia, hipopotasemia o hiperpotasemia) mielosupresión no intensa, neurotoxicidad, convulsiones, cardiotoxicidad y neuropatía periférica, entre otros.</p>			
Etopósido	100 mg/m ² /día	Intravenosa	1 al 5
<p>Considerar, dentro de su toxicidad, la mielosupresión, que es la más frecuente. Cuando se administra de forma rápida puede provocar hipotensión. La reacción de hipersensibilidad se debe tratar con antihistamínicos y esteroides por vía intravenosa.</p>			
Bleomicina	15 mg/m ² /día	Intravenosa	1, 2 y 3
<p>La reacción más grave es la fibrosis pulmonar, con un mayor riesgo para las pacientes que han recibido previamente radioterapia o con antecedentes de neuropatías.</p> <p>Además, puede provocar hiperpigmentación, vómitos, náuseas, fiebre, anorexia y alopecia.</p> <p>Se recomienda no superar la dosis total acumulada de 400 U.</p> <p>Repetir este esquema (BEP) cada 21 días, hasta completar 4 ciclos</p>			

Otros esquemas de segunda línea se muestran a continuación:

- Esquema JEB (carboplatino, etopósido y bleomicina):
 - Carboplatino: 600 mg/m²/día, i.v., 1 día.
 - Etopósido: 100 mg/m²/día, i.v., los días 1, 2 y 3.
 - Bleomicina: 15 U/m²/día, i.v., día 3.Frecuencia: cada 21 días, hasta completar 4 ciclos.
- Esquema PVB:
 - Carboplatino: 20 mg/m²/día, i.v., días del 1 al 5.
 - Vinblastina: 6 mg/m²/día, i.v., días 1 y 2.
 - Bleomicina: 15 U/m²/día, i.v., días 1, 2 y 3.Frecuencia: cada 21 días, hasta completar 4 ciclos.

Tratamiento de los tumores germinales recurrentes

Se recomienda, siempre que sea posible, la cirugía de rescate, seguida de poliquimioterapia, como se muestra en la tabla 20.

Tabla 20. Esquema TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino)

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días
Paclitaxel*	250 mg/m ² /día, en infusión de 24 h	Intravenosa	1

Reacciones adversas:

Mielosupresión: se relaciona con la dosis y puede ser severa, por tanto, se recomienda, para su administración, disponer de un resultado del conteo absoluto de neutrófilos por encima de 1000 y plaquetas en 100 000 o más.

Reacciones de hipersensibilidad, consideradas menores: enrojecimiento, rash, disnea, taquicardia e hipertensión arterial.

Infecciones.

Neuropatía periférica, que se incrementa con la dosis acumulativa.

Mialgias, artralgias.

Náuseas, vómitos moderados, diarreas.

Mucositis.

Bradicardia, taquicardia, con traducción al electrocardiograma.

Elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Otras menos frecuentes.

Se recomienda para su empleo:

No indicar este medicamento, si el conteo absoluto de neutrófilos se encuentra por debajo de 1000 y las plaquetas por debajo de 100 000.

Los equipos de infusión intravenosa no pueden contener PVC; se debe utilizar un equipo con filtro, provisto de una membrana de microporos.

El tiempo de infusión no debe ser menor de 3 h.

Cuando se administra en combinación con cisplatino, se debe indicar primero el paclitaxel y luego el platino.

Por el riesgo de reacciones severas de hipersensibilidad, es necesario cumplir la premedicación para minimizar estos efectos. Se recomienda:

Corticoesteroides del tipo de la dexametasona intravenosa.

Tabla 20. (continuación).

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días
Inhibidores de la histamina (anti H1, como la difenhidramina, y antiH2, como la cimetidina o ranitidina).			
En el primer y segundo ciclo se debe observar al paciente durante los primeros 15 min de iniciada la infusión, con el registro de signos vitales (temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria, y tensión arterial) y cada 5 min durante la primera hora, por el riesgo de bradicardia, taquicardia, hipotensión o hipertensión. En los siguientes ciclos se realizará antes y después de la administración de la infusión, si no existieran alteraciones previas.			
Para aplicar este esquema se plantea la premedicación desde el día antes, en la noche, y luego 45 min antes de iniciar la infusión intravenosa, que se puede mantener después cada 8 o 12 h, durante la infusión del medicamento.			
Ifosfamida**	1,5 g/m ² /día	Intravenosa	2 al 5
Cisplatino**	25 mg/m ² /día	Intravenosa	2 al 5
Repetir este esquema (TIP) cada 21 días, hasta completar de 4 a 6 ciclos			

* Paclitaxel es una droga citotóxica que se utiliza con mayor frecuencia en los adultos. Sin embargo, se puede utilizar en pediatría ante determinados tumores de estirpe germinal, sobre todo en la adolescencia. Pertenece al grupo de los taxanos, es inhibidor de la mitosis y solo se administra por vía intravenosa.

** Ifosfamida y cisplatino:

- Ifosfamida: prehidratación, poshidratación, mesna.
- Cisplatino:
 - Cuidados de administración, establecidos para minimizar los efectos adversos.
 - Control estricto del balance hidromineral, medir diuresis horaria.
 - Administración de antiemético de sostén.
 - Ionograma y gasometría antes de cada cisplatino.
 - Vigilancia de efectos adversos para la corrección precoz de alteraciones.

En la tabla 21 se muestra el esquema VIP, que se emplea en el tratamiento de segunda línea.

Tabla 21. Esquema VIP

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días
Vinblastina	6 mg/m ² /día	Intravenosa	1 y 2
Ifosfamida	1,2 g/m ² /día	Intravenosa	1 al 5
Cisplatino	20 mg/m ² /día	Intravenosa	1 al 5
Repetir este esquema cada 21 días, hasta completar de 4 a 6 ciclos			

Si se tienen en cuenta las revisiones bibliográficas disponibles, que reflejan que el segundo pico de aparición de los tumores de ovario ocurre en el período de la adolescencia y adulta joven, además de que algunos tumores epiteliales inciden en las edades limítrofes de la población infantil, sobre todo el cistoadenocarcinoma, se recomienda el siguiente esquema de quimioterapia:

- Paclitaxel: 175 mg/m²/día, i.v., en infusión de 3 h, 1 día.
- Carboplatino: 350 mg/m²/día, i.v., 1 día.

Frecuencia: cada 21 días, hasta completar de 4 a 6 ciclos.

A todos los pacientes que culminen el esquema de tratamiento planificado se les realizará una reevaluación integral, que incluye:

- Examen físico cuidadoso.
- Estudios de hemoquímica completa: enzimas hepáticas (TGO, TGP, GGT), urea, creatinina, glicemia, fosfatasa alcalina, proteínas totales y albúmina sérica, colesterol, triglicéridos, ácido úrico.
- Antígenos para la hepatitis B y C.
- Marcadores tumorales séricos: alfafetoproteína, hormona gonadotropina coriónica humana y lactato deshidrogenasa (LDH).
- Ultrasonidos: abdominal y pélvico.
- Tomografía axial computarizada contrastada de tórax y abdomen.
- Resonancia magnética nuclear, si es necesario.
- Gammagrafía ósea, si es necesario.
- Interconsulta con el cardiólogo.

Remisión completa (RC). Si se comprueba la remisión completa, se indicará un seguimiento en la consulta de oncología, mediante la vigilancia de los parámetros siguientes:

- Estudios de hemoquímica: enzimas hepáticas (TGO, TGP, GGT), urea, creatinina, glicemia, fosfatasa alcalina, proteínas totales y albúmina sérica, colesterol, triglicéridos, ácido úrico.
- Ultrasonidos: abdominal y pélvico.
- Rayos X de tórax: anteroposterior y lateral.
- Marcadores tumorales: alfafetoproteína, hormonas gonadotropina coriónica humana y lactato deshidrogenasa (LDH). Si se incrementan los niveles en algún momento, reevaluar posible recidiva.
- Con una frecuencia:
 - Mensual: el primer año.
 - Trimestral: el segundo y tercer años.
 - Semestral: durante el cuarto año.
 - Anual: a partir del quinto año y más.

Remisión parcial (RP). Si se comprueba la remisión parcial (RP), recidiva o progresión:

- Evaluar la cirugía de rescate, si es necesario.
- Indicar un nuevo esquema de poliquimioterapia (se sugieren los referidos en tumores recurrentes).
- Aplicar radioterapia.

Radioterapia

La radioterapia no desempeña una función importante en este tratamiento. Se indica en algunos tipos de tumores, como los del estroma, y cuando recidivan o se encuentran en etapa avanzada.

Entre sus indicaciones precisas se encuentran las siguientes:

- Tumor inoperable que no responde a la poliquimioterapia indicada.
- Enfermedad persistente, luego de recibir poliquimioterapia y cirugía.
- Recaída tumoral.
- Enfermedad avanzada, de inicio, combinada con poliquimioterapia.
- Enfermedad refractaria (masas pélvicas o metastásicas), para tratamiento paliativo.

Tumores de testículo

Epidemiología

El tumor testicular representa el 2 % de todas las neoplasias que afectan a los varones menores de 15 años y adultos jóvenes. Aunque los tumores en los adolescentes se asemejan a los del adulto, difieren en la conducta terapéutica y el pronóstico. Pueden ser germinales y no germinales, el 75 % se deriva de las células germinales (el más frecuente es el de senos endodérmicos).

El testículo puede ser asiento de otros tipos de entidades malignas, como el rhabdomioma embrionario, linfoma no Hodgkin, o de metástasis, como en el caso de las leucemias. Raramente son bilaterales. Tienen dos picos de incidencia: el primero en menores de 4 años y el segundo en la pubertad.

Se puede relacionar con anomalías genitourinarias, como el hidrocele (dificulta la detección del tumor) y otras, como la hernia inguinal.

Factores que aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer testicular:

- Historia previa de algún tumor de células germinales.
- Criptorquidia.
- Desarrollo anormal de los testículos (atrofia).
- Síndrome de Klinefelter (anomalías cromosómicas).
- Disgenesia testicular.

Aspectos genéticos

Se consideran los siguientes:

- Tumores testiculares de células germinales pediátricos: muestran un patrón de alteraciones citogenéticas, diferentes a las de los adultos, donde el hallazgo más frecuente son las anomalías en el isocromosoma 12 (en más del 80 % de los pacientes). Este hallazgo presenta una baja incidencia en los niños pequeños y se observa con mayor frecuencia en adolescentes.
- Ganancias en los cromosomas 1q, 11q, 20q, 22q, y pérdida o supresión en los cromosomas 1p, 6q, 16q, 14q, como hallazgos recurrentes en estos tumores.
- Mutaciones en el gen *KIT*, que interviene en la regulación de la migración, proliferación y apoptosis de las células germinales durante el desarrollo gonadal.

- Contenido de ADN diploide o tetraploide en las células de estos tumores.
- Algunos síndromes genéticos, causados por exceso o falta de cromosomas sexuales, pueden provocar el desarrollo incompleto o anormal del sistema reproductor y favorecen la aparición de estos tumores (disgenesia gonadal-46XY y síndrome de Klinefelter-47XXX).

La diseminación puede ocurrir a través de la vía linfática (primero a los ganglios retroperitoneales; luego a los ganglios mediastinales y por último a los supraclaviculares), o a través de la vía hematógena, que provoca metástasis a hígado, pulmones, huesos y cerebro.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) es diferente en adolescentes y adultos jóvenes, si se compara con la de los bebés y niños menores, por tanto, las recomendaciones terapéuticas pueden variar en ambos grupos.

Manifestaciones clínicas

El signo patognomónico de este tipo de tumor es la presencia de una masa testicular o intraescrotal, de crecimiento lento, poco dolorosa o indolora. Cuando es pequeño y confinado al testículo, suele ser asintomático; en ocasiones concomita con hidrocele o hernia inguinal.

Se puede manifestar con hinchazón o molestias leves al nivel testicular, lo que puede sugerir una epididimitis u orquitis. Ante esta sospecha, generalmente se indica antibioticoterapia; pero, si no mejora el cuadro clínico, es necesario indicar estudios que descarten otros procesos, entre los que se incluyen los tumores de testículo.

Se diagnostican, por lo general, en estadios precoces, pero cuando se retarda el diagnóstico, el tumor puede llegar a alcanzar un gran tamaño y se acompaña de masas metastásicas en el abdomen.

Los pacientes con tumores productores de hormonas sexuales pueden debutar con signos de pubertad precoz. La sintomatología relacionada con la enfermedad metastásica avanzada se caracteriza por síntomas generales, dificultad respiratoria y distensión abdominal, asociada a la masa tumoral, entre otros.

Diagnóstico diferencial

Se llevará a cabo con los siguientes:

- Hidrocele: es renitente y tiene transiluminación positiva.
- Hematocele traumático: es secundario a un trauma.
- Orquiepididimitis: se asocia a dolor, rubor y fiebre.
- Orquitis urleana.

- Torsión testicular: dolor agudo y signos inflamatorios en el hemiescroto.
- Hernia interescrotal.
- Varicocele.
- Otros tumores malignos.

Clasificación por riesgo

Esta clasificación es similar a la de los tumores extragonadales.

Sistemática diagnóstica

Historia clínica detallada:

- Precisar los detalles de los síntomas que presenta el paciente.
- Antecedentes personales y familiares de interés.
- Investigar los factores de riesgo y los síntomas de enfermedad avanzada metastásica.
- Realizar un examen físico minucioso:
 - Palpar el testículo, de forma detallada, para definir las características del tumor, tamaño, consistencia, signos flogísticos asociados, así como otras enfermedades propias (hidrocele, varicocele, etc.). El tumor puede estar bien definido o simplemente deformar el testículo. Es preciso explorar siempre el testículo contralateral.
 - Explorar regiones inguinales, en busca de adenomegalias regionales o hernia inguinal.
 - Palpar el abdomen en busca de visceromegalia, sobre todo en el hígado, adenopatías metastásicas o ascitis.
 - Buscar signos de pubertad precoz.
 - Medir peso, talla y superficie corporal.

Exámenes complementarios:

- Estudios de laboratorio clínico:
 - Hemograma completo, eritrosedimentación, conteo de plaquetas, conteo absoluto de neutrófilos.
 - Química sanguínea: enzimas hepáticas (TGP, TGO, GGT), urea, creatinina, glicemia, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, proteínas totales.
 - Coagulograma completo.
 - Antígeno de superficie para la hepatitis B y C.

- Citoria y heces fecales.
- Marcadores tumorales: alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y hormona lactato deshidrogenasa (LDH).

La alfafetoproteína se encuentra elevada en los tumores de senos endodérmicos y en el teratoma (con vida media de 5 días). La gonadotropina coriónica humana se eleva en el coriocarcinoma y de forma más discreta en los seminomas (20 %), donde tiene una vida media de 24 a 36 h.

En los pacientes con tumores de células germinales la alfafetoproteína sola se encuentra elevada en el 40 %; la gonadotropina coriónica humana sola en el 50-60 %, y la combinación de ambas en el 85 % del total de casos. Sin embargo, muchos enfermos con tumores no seminomatosos de testículos, en estadio I, no presentan aumento de marcadores tumorales.

La tasa de disminución de los marcadores séricos es muy útil para determinar la respuesta a la terapéutica empleada. La disminución de la gonadotropina coriónica humana en 10 veces su valor inicial, en un período de 3 semanas, se asocia a la erradicación de la enfermedad, y la declinación más lenta o estabilización de las cifras se relaciona con la emergencia de resistencia a las drogas oncoespecíficas utilizadas o con la enfermedad residual, en el caso de la cirugía.

La hormona lactato deshidrogenasa es un marcador sérico de carga tumoral y enfermedad diseminada, que se debe indicar asociada a la alfafetoproteína y a la gonadotropina coriónica humana.

Estrategia imagenológica:

- Rayos X de tórax: anteroposterior y lateral.
- Ultrasonido testicular (explorar siempre el testículo contralateral) de abdomen y pelvis.
- Tomografía axial computarizada contrastada de tórax y abdomen para precisar las características del tumor, su asociación con estructuras vecinas y la extensión a tórax o abdomen de forma metastásica.
- Survey óseo para descartar metástasis óseas.
- Gammagrafía ósea, si es necesario.

Otros:

- Audiometría: antes de cada dosis de cisplatino.
- Filtrado glomerular, por el empleo de cisplatino.
- Interconsulta con el cardiólogo.
- *Performance status*, según criterios de la Organización Mundial de la Salud y la escala de Karnofski y Lansky.

Estudios histológicos:

- Estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, con inclusión de marcadores tumorales.
- No realizar biopsia por aspiración con aguja fina, por el riesgo de infiltración en el trayecto del sitio de punción, con células tumorales (siembra).
- Se recomienda la biopsia exerética mediante la orquiectomía inguinal, con ligadura alta del cordón espermático.

Clasificación histológica

Según su histología, los tumores testiculares se pueden clasificar en dos grandes grupos:

1. Tumores de células germinales: se originan en el epitelio germinal de los tubos seminíferos e incluyen:
 - a) Tumor de células germinales malignas:
 - Tumor de senos endodérmicos.
 - Carcinoma embrionario.
 - Teratocarcinoma.
 - Seminoma.
 - b) Teratoma del estroma testicular y estructuras paratesticulares.
2. Tumores no germinomatosos: se forman a partir de las células de Leydig y Sertoli, o de las específicas del estroma testicular y estructuras paratesticulares e incluyen:
 - a) Tumor de células de Leydig.
 - b) Tumor de las células de Leydig y Sertoli.
 - c) Rabdomiosarcoma paratesticular.
 - d) Linfoma no Hodgkin.

Evaluación durante el tratamiento

Antes de cada ciclo de quimioterapia se debe realizar:

- Examen físico minucioso.
- Valoración de la respuesta y toxicidad al tratamiento.
- Hemograma, conteo de plaquetas, eritrosedimentación, conteo absoluto de neutrófilos.
- Perfil hepático y renal.
- Fósforo y magnesio séricos, previos al cisplatino.

- Ultrasonido abdominal/testicular.
- Rayos X de tórax: anteroposterior y lateral (buscar siempre fibrosis pulmonar por bleomicina).
- Tomografía axial computarizada de tórax y abdomen para reevaluación, según protocolo.
- Niveles séricos de alfafetoproteína y gonadotropina coriónica humana.

Estadificación según Pediatric Oncology Group y Children's Cancer Group

La estadificación se realiza sobre la base de los aspectos siguientes:

- Limitado al testículo.
- Resecado completamente por orquiectomía inguinal alta o transescrotal, sin derrame.
- No evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad, más allá de los testículos.
- Pacientes con marcadores tumorales normales después de la declinación posquirúrgica; normales o desconocidos al diagnóstico y con ganglios retroperitoneales ipsilaterales negativos.

Estadio II:

- Orquiectomía transescrotal.
- Enfermedad microscópica en el escroto, o alta en el cordón espermático (<5 cm del cabo proximal).
- Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (<2 cm).
- Incremento de los marcadores tumorales después de la vida media apropiada.

Estadio III:

- Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (>2 cm).
- Infiltración no visceral o extraabdominal.

Estadio IV: metástasis a distancia, incluido el hígado.

Tratamiento

Para el manejo terapéutico de los tumores testiculares, específicamente los de estirpe germinal, es preciso considerar la histología (diversa y heterogénea) y el estadio al diagnóstico. En sentido general se basa en tres pilares:

- Cirugía: casi siempre es la primera opción.
- Poliquimioterapia: como adyuvante de la cirugía.
- Radioterapia: con indicaciones muy precisas; solo en algunos tumores y asociada siempre a la cirugía y la poliquimioterapia.

Mediante estas modalidades terapéuticas se logra hasta el 100 % de curación y supervivencia, si el diagnóstico se realiza en los estadios precoces de la enfermedad. En sentido general tienen un buen pronóstico.

Cirugía

La técnica de elección es la orquiectomía inguinal radical con ligadura vascular alta de las estructuras del cordón espermático. Se debe realizar antes de cualquier movilización del testículo para evitar la diseminación de células neoplásicas por la vía hematógica o linfática hacia otros sitios. Posteriormente se realiza la resección completa de los testes, epidídimo y estructuras del cordón.

Si se dispone de biopsia previa (escrotal o transescrotal) se realiza la orquiectomía, incluyendo el sitio de la incisión escrotal.

En el paciente pediátrico no se realiza la disección ganglionar retroperitoneal sistemática, debido a que se ha demostrado que no influye en el pronóstico, como sucede en el adulto.

En los pacientes que no presentan metástasis pulmonares se realizará, al inicio, la biopsia de ganglios retroperitoneales, si persisten marcadores elevados tras la resección.

Cuando el tumor es pequeño y está confinado al testículo (etapas tempranas, estadio I), el tratamiento quirúrgico es el de elección; la poliquimioterapia se indica en dependencia de la variedad histológica. Se debe indicar la dosificación de marcadores tumorales, antes y después de la cirugía, siempre que sea posible.

Quimioterapia

La poliquimioterapia adyuvante desempeña una función importante en el manejo terapéutico de los tumores testiculares de origen germinal y en los de ovario. Con el advenimiento de esquemas que incluyen el cisplatino se ha alcanzado un mejor pronóstico y una mayor supervivencia, incluso en estadios avanzados y en las recurrencias.

Indicaciones:

- Como adyuvante del tratamiento quirúrgico en todos los pacientes que clasifican en los estadios del II al III.

- De inicio, en aquellos pacientes con enfermedad avanzada al diagnóstico, asociada a otras modalidades terapéuticas, como la radioterapia (estadio IV).

Se utiliza la bleomicina-etopósido-cisplatino (esquema BEP de primera línea) (Tabla 22).

Tabla 22. Esquema BEP (bleomicina-etopósido-cisplatino)

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días
Cisplatino	20 mg/m ² /día, en infusión de 6 h	Intravenosa	1 al 5
Considerar todas las medidas para minimizar los efectos adversos. Realizar un control estricto del balance hidromineral, incluida la diuresis. Administrar el tratamiento antiemético de sostén. Indicar el ionograma antes de cada administración de cisplatino. Puede provocar nefrotoxicidad, náuseas, vómitos, ototoxicidad, trastornos electrolíticos (hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia o hipernatremia, hipopotasemia o hiperpotasemia) mielosupresión no intensa, neurotoxicidad, convulsiones, cardiotoxicidad y neuropatía periférica, entre otros.			
Etopósido	100 mg/m ² /día	Intravenosa	1 al 5
Considerar, dentro de la toxicidad, la mielosupresión, que es la más frecuente. Cuando se administra de forma rápida puede provocar hipotensión. La reacción de hipersensibilidad se debe tratar con antihistamínicos y esteroides por vía intravenosa.			
Bleomicina	15 mg/m ² /día	Intravenosa	1, 2 y 3
La reacción más grave es la fibrosis pulmonar, con un mayor riesgo para los pacientes que han recibido previamente radioterapia o con antecedentes de neuropatías. Además, puede provocar hiperpigmentación, vómitos, náuseas, fiebre, anorexia y alopecia. Se recomienda no superar la dosis total acumulada de 400 U. Repetir este esquema (BEP) cada 21 días, hasta completar 4 ciclos.			

Esquemas de segunda línea:

- Esquema PVB (cisplatino-vinblastina-bleomicina):
 - Cisplatino: 20 mg/m²/día, i.v., días del 1 al 5.

- Vinblastina: 6 mg/m²/día, i.v., días 1 y 2.
- Bleomicina: 15 U/m²/día, i.v., días 1, 2 y 3.
Frecuencia: cada 21 días, por 4 ciclos.
- Esquema JEB (carboplatino-etopósido-bleomicina):
 - Carboplatino: 600 mg/m²/día, i.v., 1 día.
 - Etopósido: 120 mg/m²/día, i.v., días 1, 2 y 3.
 - Bleomicina, 15 U/m²/día, i.v., el día 3.
Frecuencia: cada 21-28 días, por 4 ciclos.

En las recurrencias se utilizan esquemas con combinaciones de ifosfamida y cisplatino, con vinblastina y etopósido: esquema VIP o VeIP:

- Esquema VIP:
 - Vinblastina: 6 mg/m²/día, i.v., días 1 y 2.
 - Ifosfamida: 1,2 g/ m²/día, i.v., días del 1 al 5.
 - Cisplatino: 20 mg/ m²/día, i.v., días del 1 al 5.
Frecuencia: cada 21 días, por 4 ciclos.
- Esquema VeIP:
 - Vinblastina: 6 mg/m²/día, i.v., días 1 y 2.
 - Ifosfamida: 1,2 g/m²/día, i.v., días del 1 al 5.
 - Cisplatino: 20 mg/m²/día, i.v., días del 1 al 5.
 - Etopósido: 75 mg/m²/día, i.v., días del 1 al 5.
Frecuencia: cada 21 días, por 4 ciclos.

Tratamiento según los estadios:

- Estadio I:
 - Orquiectomía inguinal con ligadura alta del cordón.
 - Poliquimioterapia, según la variedad histológica.
- Estadio II:
 - Adenopatías retroperitoneales menores de 5 cm: orquiectomía inguinal y radioterapia sobre los ganglios retroperitoneales y pélvicos ipsilaterales.
 - Adenopatías retroperitoneales mayores de 5 a 10 cm: orquiectomía inguinal y poliquimioterapia mediante el esquema PEB (bleomicina-etopósido-cisplatino) y PVB (cisplatino-vinblastina-bleomicina) a las dosis ya recomendadas, en 3 ciclos, cada 21 días. Si queda tumor residual, evaluar radioterapia.
 - Adenopatías retroperitoneales >10 cm: poliquimioterapia primaria mediante los esquemas PEB (bleomicina-etopósido-cisplatino) y PVB

(cisplatino-vinblastina-bleomicina) a las dosis ya recomendadas, en 4 ciclos, cada 21 días, y evaluar respuesta para radioterapia o cirugía.

- Estadio III: orquiectomía inguinal, poliquimioterapia primaria mediante los esquemas PEB (bleomicina-etopósido-cisplatino) y PVB (cisplatino-vinblastina-bleomicina) a las dosis recomendadas, en 4 ciclos, cada 21 días, y evaluación de respuesta para tratamiento local.
- Estadio IV: poliquimioterapia, de inicio, combinada con otras modalidades: radioterapia y posteriormente evaluar el tratamiento quirúrgico, si es posible.

Tratamiento de tumores testiculares no seminomatosos:

- Estadio I:
 - Orquiectomía inguinal.
 - Poliquimioterapia mediante los esquemas PEB (bleomicina-etopósido-cisplatino) y PVB (cisplatino-vinblastina-bleomicina) a las dosis ya recomendadas, en 2 ciclos, cada 21 días.
- Estadio II: tumor retroperitoneal menor de 5 cm:
 - Orquiectomía inguinal y disección de ganglios retroperitoneales.
 - Resultado negativo de marcadores: observación.
 - Resultado positivo: poliquimioterapia mediante el esquema PEB (bleomicina-etopósido-cisplatino), en 6 ciclos, cada 21 días.
- Estadio II: tumor retroperitoneal >5 cm:
 - Orquiectomía inguinal.
 - Poliquimioterapia mediante los esquemas PEB (bleomicina-etopósido-cisplatino) y PVB (cisplatino-vinblastina-bleomicina), en 3 ciclos, cada 21 días.
 - Si queda masa residual y se normalizan los marcadores tumorales, se realiza la resección de la masa residual.
 - Si no se normalizan los marcadores, tratar con quimioterapia (esquema VIP).
 - Si se realiza la resección de la masa residual e histológicamente aparecen células tumorales viables, se debe indicar la quimioterapia.
 - Orquiectomía inguinal y poliquimioterapia mediante los esquemas PEB (bleomicina-etopósido-cisplatino) y PVB (cisplatino-vinblastina-bleomicina), en 6 ciclos, cada 21 días.
 - Evaluar si existe masa residual y proceder como en el estadio anterior.
- Estadios III y IV:
 - Tratamiento quirúrgico: orquiectomía radical con ligadura alta del cordón.

- Evaluar si existe masa residual y proceder como en el estadio anterior.
- Luego de la cirugía, el paciente recibirá quimioterapia mediante el esquema PEB (bleomicina-etopósido-cisplatino), en 6 ciclos, cada 21 días.

Reevaluación integral al culminar el tratamiento: una vez culminado el tratamiento planificado, el paciente debe recibir una reevaluación integral:

- Examen físico detallado.
- Respuesta clínica y evaluación de efectos adversos.
- Hemoquímica sanguínea: enzimas hepáticas (TGP, TGO), urea, creatinina, glicemia, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina sérica, ácido úrico.
- Antígeno de superficie para la hepatitis B y C.
- Marcadores tumorales: alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y hormona lactato deshidrogenasa.
- Ultrasonidos: zona operada y testículo contralateral, abdominal y en las zonas inguinocrurales.
- Rayos X de tórax: anteroposterior y lateral.
- Tomografía axial computarizada contrastada de tórax y abdomen.
- Resonancia magnética nuclear y gammagrafía ósea, si es necesario.

Tratamiento según los resultados de estos estudios:

- Si se encuentra en remisión completa (RC): realizar seguimiento por consulta de oncología: clínica, hemoquímica, marcadores tumorales, rayos X de tórax y ultrasonidos abdominal y testicular, con el objetivo de descartar recaídas precoces de la enfermedad y vigilar efectos adversos:
 - Primer año: mensual.
 - Segundo y tercer año: cada 3 meses.
 - Cuarto año: cada 6 meses.
 - Quinto año y más: anual.
- Si se evalúa en remisión parcial (RP), recaída o progresión:
 - Con masas residuales por imágenes: se recomienda exéresis quirúrgica de dichas masas más poliquimioterapia.
 - Enfermedad irresecable: realizar terapia de rescate con poliquimioterapia (esquema VIP: vinblastina, ifosfamida, cisplatino); se puede evaluar el ensayo clínico.

Factores pronósticos desfavorables:

- Metástasis a hígado, cerebro o hueso.
- Masa abdominal palpable y metástasis pulmonares.
- Masa mediastinal >50 % del diámetro del tórax.
- Metástasis pulmonares de más de 3 cm o más de 10 cm en la suma total.
- Alfafetoproteína >1000 ng/mL.
- Gonadotropina coriónica humana >10 000 U/mL.
- Hormona lactado deshidrogenasa elevada.

Bibliografía

- Abbas, P.I., et al. (2016). Ovarian-sparing surgery in pediatric benign ovarian tumors. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 29(5):506-10. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2016.03.009>
- Al Jama, F.E., Al Ghami, A.A., Gasim, T., Al Dakheel, S., Rahman, J., Rahmen, M. (2015). Ovarian Tumors in Children and Adolescents-A Clinical Study of 52 Patients in University Hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 24(1):25-8. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2016.03.009>
- Albers, P., Albrecht, W., Alga, F. et al. (2015). Guidelines on testicular cancer 2015. *Ir Urol*, 68:1054-68. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.044>
- Alvarado-Cabrero, I., Hernández-Toriz, N., Panear, G.P. (2014). Clinipathologic analysis of choriocarcinoma as a pure or predominant component of germcell tumor of the testis. *Am J Surg Pathol*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3182a2926e>
- American Cancer Society (2016). *What are the key statistics about testicular cancer?* Recuperado de: <http://www.cancer.org/cancer/testicularcancer/detailedguide/testicular-cancer-key-statistics>.
- Avalos, M.V., Blanco, M., Patiné, A. (2016). Tumor del seno endodérmico: a propósito de un caso, 16(3). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/3821/382146918009.pdf>
- Bautista, D. et al. (2015). Tumores germinales gonadales en niños: experiencia de 20 años en un centro de referencia pediátrico. *Rev. Fac. Med.* Vol. 63, No.1:47-56. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n1.44794>
- Beard, C., Carneiro, B., Chism, D. (2018). *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Testicular Cancer*. Version 2. NCCN. Recuperado de: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0092>
- Cornejo-Dávila, V. et al. (2014). Metástasis óseas y sección medular secundaria a tumor testicular no seminomatoso. *Rev Mex Urol*, 74(2):99-103. Recuperado de: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=101433>
- Duque, P. (2017). Citopatología del cáncer en pacientes pediátricos. Revisión bibliográfica. *Avan Biomed*, 6:48-58. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/journal/3313/331351068007/html/>

- Ehrlich, Y., Marge, I.D., Rbun, M.A., Beanie, J. (2015). Advances in the treatment testicular cancer. *Transl Androl Urol*, 4(3):381-90. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/268168> DOI: <https://doi.org/10.3978/j.2015.06.02>
- Feldman, D.R., Boots, G.J., Sheinfeld, J., Motzer, R.J. (2008). Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA*, 299:672-84. Recuperado de: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=18143313>
- Fiel, R.I., Hernández Cruz, F.G., Cuza Herrera, Y. (2018). Tumor testicular gigante. *Rev Cubana Urol*, 7(2):124-131. Recuperado de: <https://www.revurologia.sld.cu>
- Fischer, C. (2014). Advances in diagnosis and management of ovarian cancers. New York: Springer. Recuperado de: <http://www.springer.com/la/book/9781461482703>
- Garrido, S., Tello, J.E., Mariscal, Z.Z. (2015). Tumor germinal tipo yolasac en paciente perimenopáusica. *Prog Obstetra Ginecol*, 59(1). Recuperado de: <http://www.sego.es/Content/pdf/revprog/v59-n1-revprog.pdf>
- Hanna, N., Einhorn, L. (2014). Testicular cancer. Discoveries and updates. *N Engl J Med*, 371:2005-16. Recuperado de: <https://doi.org/10.1056/nejmra1407550>
- Hermida, L.I., Sánchez, T.E., Nerín, S.C., Cordero, B.R., Mora, E.I., Pinar, S.J. (2016). Marcadores tumorales. *Rev Clin Med Fam*, 9(1):31-42. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2016000100006&lng=es
- López, L., Gómez, H., Neciosup, S. (2014). Respuesta al tratamiento de segunda línea, con paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP), en pacientes con tumor de células germinales primario de testículo en el INEN entre los años 2006-2010. *Carcinos. Revista de Investigación Oncológica*, 4(1):3-24. Recuperado de: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v4n1_2014/pdf/a02v4n1.pdf
- Malpartida-Palomino, R., Cárdenas-Agramonte, R. (s.f). Clinical-oncological characteristics and global survival of patients with testicular tumor of germinal cells registered in the Central Military Hospital Crlluisarias Schreiber in the period from 2004 to 2014. Recuperado de: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/1726>
- Mariampillai, A.I. et al. (2017). Cancer Antigen 72-4 for the Monitoring of Advanced Tumors of the Gastrointestinal Tract, Lung, Breast and Ovaries. *Anticancer Res*, 37(7):3649-56. Recuperado de: <https://doi.org/10.21873/anticancer.11735>
- Mikuz, G. (2015). Update on the pathology of testicular tumors. *Anal Quant Cytopathology Histopathol*, 37(1):75-85. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/260726>
- Ministerio de Salud Pública (2019). *Anuario Estadístico de Salud 2018*. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas en Salud. Recuperado de: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/05/Anuario-Electr%3c%b3nico-Espa%3c%b1ol-2018-ed-2019.pdf>
- Ministerio de Salud Pública (2016). Registro Nacional del Cáncer en Cuba.
- National Cancer Institute (2016). Testicular Cancer Treatment [Guideline]. Recuperado de: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/testicular/HealthProfessional/page1>

- Pierce, L.J., Lindsay, F.A., Amatruda, J.F. (2018). Pediatric germ cell tumors: a developmental perspective. *Advances in Urology*, Article ID9059382. Recuperado de: <https://doi.org/10.1155/2018/9059382>
- Rescorla, F.G., Ross, J.H., Billmire, D.F., et al. (2015). Surveillance after initial surgery for Stage pediatric and adolescent boys with malignant testicular germ cell tumors: Report from the Children's Oncology Group. *J Pediatric Surg*, 50(6):1000-3. Recuperado de: <https://doi.org/10.1200%2FJCO.2013.51.1006>
- Romo, M.I. et al. (2019). Testicular tumors in children's: Indication for Testis-sparing surgery. *An Pediatr (Barc)*, 88(5):253-258. Recuperado de: <https://www.elsevier.es>
- Sabanegh, E., Kim, E., Eric, J. (s.f). Leydig cell tumors. Recuperado de: <http://emedicine.medscape.com/article/437020-overview#a01569>
- Sonmez, K. et al. (2018). Tumores ováricos en niñas y adolescentes. *Arch Argent Pediatr*, 116(3):e359-e364. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e359>
- Spinelli, C. et al. (2015). Treatment of ovarian lesions in children and adolescents: a retrospective study of 130 cases. *Pediatr Hematol Oncol*, 32(3):199-206. Recuperado de: <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.856050>
- Spinelli, C. et al. (2016). Update on the surgical management of ovarian neoplasms in children and adolescents: analysis on 32 cases. *Gynecol Endocrinol*, 32(10):787-91. Recuperado de: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1190819>
- Taskinen, S., Fagerholm, R., Aronniemi, J., Rintala, R., Taskinen, M. (2008). Testicular tumors in children and adolescents [Internet]. *J Pediatr Urol*, 4(2):134-7. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2007.10.002>
- Torres-Lobato, A. (2014). Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex*, 82:177-187. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48390>
- Ulbricht, T.M. (2005). Germ cell tumors of gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*, 18 Suppl2:S61-79. Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800310>
- Vargas, H.V. (2014). Tumor de células germinales de ovario. Presentación clínica y su tratamiento en 15 casos. *Rev Hosp Jua Mex*, 81(4). Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2014/ju144c.pdf>
- Verdecia, C., Portugués, D. (2006). Tumores germinales malignos de ovario en niñas y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr*, 78(4). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312006000400005
- Zhang, M. (2014). Ovarian masses in children and adolescents-an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 27(3):e73-7. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2013.07.007>

Oncopediatría

Tumores intracraneales y extracraneales frecuentes

La presente obra integra una serie de guías que el Programa de Control del Cáncer, del Ministerio de Salud Pública de Cuba, pone por vez primera a disposición de todos los servicios de oncopediatría del país y hospitales pediátricos, como herramienta de trabajo indispensable para la orientación de los profesionales en la toma de decisiones.

Oncopediatría. Tumores intracraneales y extracraneales frecuentes tiene como finalidad estandarizar las acciones disponibles para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los tumores intracraneales y extracraneales que se presentan en la infancia. Dirigida a los especialistas que se desempeñan en los servicios de oncopediatría y hospitales pediátricos, esta herramienta de trabajo permitirá brindar una atención integral a los pacientes menores de 19 años.



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

www.ecimed.sld.cu