

# La oncología pediátrica en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a 30 años de existencia

*Pediatric oncology at the Hospital of Pediatrics, Centro Medico Nacional Siglo XXI, 30 years of existence*

Enrique López-Aguilar,<sup>1</sup> Francisco Javier Ochoa-Carrillo<sup>2</sup>

El presente volumen es el primero que la Sociedad Mexicana de Oncología nos otorga para poder exponer todo el trabajo que el equipo de Oncología ha estado realizando en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Se ha seleccionado el tema de Tumores del Sistema Nervioso Central, debido a que es el tipo de tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica, y en el que sin embargo, menos avances se habían realizado hasta la década de los ochentas, presentando la tasa de mortalidad más elevada para todos los tipos de cáncer: 40%. No obstante, los avances en las últimas dos décadas han sido vertiginosos en este rubro, y exponerlos, es a lo que nos vamos a dedicar a lo largo de todo el volumen.

No podemos iniciar sin reconocer el esfuerzo que muchos médicos pediatras del IMSS han realizado desde que el antiguo Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional fue fundado en marzo de 1963 y desde que el primer médico oncólogo con formación en quimioterapia inició, en 1976, lo que ahora se conoce como el Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría, mismo que se instaló el 27 de abril de 1992 en el nuevo Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Posteriormente, se inició el tratamiento de los pacientes con tumor cerebral bajo protocolos de manejo establecidos por instituciones de oncología vanguardistas en el mundo; sin embargo, hacia finales de los ochentas, la supervivencia de estos pacientes continuaba siendo muy pobre y los pacientes que lograban sobrevivir, presentaban secuelas neurológicas muy importantes.

Se iniciaron nuevas estrategias terapéuticas en el Hospital de Pediatría, mismas que actualmente, son modelos a seguir por diversos hospitales nacionales e internacionales, quienes han logrado reproducir nuestros resultados. Consideramos que el primer gran paso fue el inicio de la Quimioterapia Neoadyuvante en estos pacientes, esto es, administrar un esquema de quimioterapia agresivo antes de que el paciente iniciara manejo de Radioterapia, con lo cual lográbamos básicamente dos objetivos: disminuir el volumen tumoral a irradiar, incrementando las isodosis al interior del tumor y por otro lado, aumentar la radiosensibilidad del mismo al exponerlo previamente a agentes derivados del platino que incrementaban la respuesta a la Radioterapia. De hecho, no fueron pocos los pacientes que posterior a cuatro cursos de quimioterapia neoadyuvante, presentaban respuesta completa tumoral.

Con lo anterior, se logró incrementar la supervivencia de los pacientes con meduloblastoma de 20% hasta 76% a cinco años y la de los astrocitomas de alto grado, de 17% a 65% a cinco años. No obstante, ya adentrados en el Siglo XXI, se constató que aunque los logros habían sido satisfactorios, una cuarta parte de los pacientes con meduloblastoma continuaban falleciendo y un tercio de los portadores de astrocitoma; por ende, era imperativo continuar los esfuerzos para apoyar a estos casos.

El segundo gran paso fue el de redefinir el riesgo de los pacientes con tumor cerebral y con ello, estratificar a los niños que tenían más factores de mal pronóstico para proporcionarles tratamientos más agresivos y con diferentes blancos terapéuticos, integrando a este esfuerzo conocimientos de inmunohistoquímica y un mayor entendimiento del comportamiento biológico de estos

tumores mediante técnicas de cultivo celular tumoral y el estudio de la apoptosis tanto por inmunohistoquímica como por microarreglos.

En éste contexto, se presentan varios trabajos en los cuales se integra el estudio de algunos de éstos marcadores moleculares involucrados en la apoptosis y en la proliferación celular y cómo es que influyen en el comportamiento tumoral y pronóstico de éstos pacientes. Es fundamental comprender que la proliferación celular está controlada por señales extracelulares y por regulación intrínseca del ciclo celular. La apoptosis es un mecanismo fisiológico de eliminación de células al final de su vida o bien de aquellas con daño genético, y en éste sentido, una desregulación en el equilibrio da como resultado un crecimiento incontrolado.

Considerado como el “guardián del genoma”, se investigó el rol del oncogén p53 en un grupo de niños mexicanos portadores de astrocitoma asociándolo a la variedad histológica y a la sobrevida, toda vez que algunos autores lo habían asociado como factor de mal pronóstico e involucrado en la génesis de los astrocitomas. Igualmente se estableció un protocolo para conocer el rol del Bcl-2 como factor pronóstico dado que este oncogén se ha encontrado íntimamente ligado a la apoptosis, y en donde su sobreexpresión o alteración, impide la liberación del citocromo C de la mitocondria cuando existe daño celular contribuyendo con esto a la inmortalización de las células y mayor agresividad e intentamos igualmente asociarlo a histologías más agresivas y a la sobrevida de éste grupo de pacientes.<sup>1,2</sup>

El papel del antígeno de superficie CD133, también fue abordado, dado que éste es de gran interés por su asociación con la angiogénesis y por estar íntimamente ligado a las *stem cell*, células capaces de autorenovación, responsables del inicio de las neuroesferas, pudiendo ser capaces de reproducir el tumor al ser inoculadas en modelos murinos y de cómo este antígeno se relaciona con la histología y evolución clínica de los niños con astrocitoma.

En pacientes con meduloblastoma, se estudió el AKT y su influencia en la evolución de estos niños, dado que se ha informado que este gen está asociado de manera directa a la proliferación y supervivencia celular, y su activación está implicada con el grado de malignidad y una mala evolución clínica.<sup>3</sup>

Se presenta la integración en un trabajo de un grupo de niños con astrocitomas asociando tanto las alteraciones de las vías intrínseca como extrínseca de la apoptosis por medio de microarreglos, con la histología, presentación clínica y sobrevida, pudiéndose identificar la alteración en la vía de las caspasas como la más frecuente.

Para concluir, en este número se presentan dos casos clínicos, el primero se refiere a un caso de neurotoxicidad al esquema de Quimioterapia habitual para tratar a éstos pacientes y el segundo, resulta de suma importancia, dado que dicta las pautas de la investigación clínica y básica de vanguardia, siendo el más claro ejemplo de la medicina traslacional aplicada a la oncología, donde a partir del cultivo de células tumorales de un paciente con ependimoma, se puede apreciar el desarrollo de neuroesferas, cómo la formación de éstas se asocia en forma directa a la evolución clínica de éste paciente, integrando igualmente todo el panel de marcadores biomoleculares asociados a la apoptosis, proliferación celular y como un caso como éste, puede ser discordante con los hallazgos histopatológicos.<sup>4</sup>

Ante lo ya expuesto, es trascendental conocer que cada paciente con un tumor cerebral, tiene un comportamiento diferente, por lo que es imperativo el intentar individualizar tratamientos y de esta forma poder brindar una estrategia terapéutica específica a cada paciente, de acuerdo al comportamiento biológico del tumor que presenta; si lo que queremos es mejorar la sobrevida y calidad de vida de nuestros niños al ajustar estrategias terapéuticas de una manera más adecuada, razonando el empleo de nuevas drogas como los antiangiogénicos y más recientemente, las que actúan bloqueando los receptores de Factor de Crecimiento Epidermoide (EGFR) complementando los manejos de quimioterapia que han dado buenos resultados.

## REFERENCIAS

1. Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell* 1992;70:523-526.
2. Stegh AH, Chin L, Louis DN. What drives intense apoptosis resistance and propensity for necrosis in Glioblastoma? A role for Bcl-2 as a multifunctional cell death regulator. *Cell Cycle* 2008;15:7:2833-9.
3. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2:489-501.
4. Agarwal B, Calaminus G, Henz M. In Education Book 2008. 40th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Berlin, Germany. October 2-6 2008.

<sup>1</sup>Editor huésped de la Gaceta Mexicana de Oncología Jefe de Servicio Oncología, Laboratorio de Investigación en Tumores Cerebrales  
UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Cancerología, SSA.

Correspondencia: Dr. Enrique López Aguilar. Av. Cuauhtémoc N° 330. Colonia Doctores. 06720. Teléfono: 5627 6900, extensión 22528. *Correo electrónico:* elopezaguilar@hotmail.com