

Actualización sobre el manejo de los tumores de la médula espinal: nuevas herramientas terapéuticas

Update on the management of spinal cord tumors: new therapeutic tools

Valentina González-Cárdenas¹ <https://orcid.org/0009-0000-1178-4312>

Stefanya Geraldine Bermudez-Moyano¹ <https://orcid.org/0000-0002-2259-6517>

Juan Santiago Serna-Trejos² <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>

¹Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia.

²Universidad ICESI. Cali, Colombia.

*Autor para la correspondencia: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Recibido: 23/10/2024

Aceptado: 31/12/2024

Estimado editor:

Los tumores de la médula espinal constituyen solo el 2-4 % de las neoplasias primarias del sistema nervioso central. Generalmente, derivan de células precursoras e inician con síntomas indoloros. Se dividen en intradurales intramedulares, intradurales extramedulares y extradurales; estos últimos aparecen con mayor frecuencia y representan el 50 % de los tumores de la

médula espinal. El 97 % son secundarios, debido a la alta vascularidad y el drenaje linfático en esa área. Los tumores intradurales extramedulares representan el 40 %; los schwannomas resultan más comunes (29 %), seguidos por los intramedulares (5-10 %), que mayormente se observan como gliomas, sobre todo, ependimomas (dos tercios) y astrocitomas (un tercio).^(1,2)

Las modalidades de tratamiento de los tumores de la médula espinal, debido a su naturaleza infrecuente y heterogénea, dependen de las establecidas en cirugía. La resección quirúrgica constituye la principal intervención, seguida por las modalidades de imagen y neurocirugía, con radioterapia y terapias medicamentosas. Sin embargo, la inoperabilidad, debido a la ubicación del tumor, y los peligros de la radioterapia, pueden impedir el desarrollo adecuado de los procedimientos.

La cirugía asistida por tecnologías emergentes, como la realidad mixta y la ecografía intraoperatoria, ocasionalmente, provoca daño neurológico. La radiocirugía estereotáctica se considera una opción cuando la cirugía no es factible; administra dosis más altas de radiación con daños mínimos en los tejidos no diana. La terapia sistémica, menos efectiva en astrocitomas espinales que en los intracraneales, se está expandiendo con nuevas terapias dirigidas, incluidos imatinib y bevacizumab en casos seleccionados. La quimioterapia resulta ineficaz, con solo respuestas parciales y efectos tóxicos drásticos, a medida que se aumenta la dosis para llegar a los tumores.^(3,4,5)

Para contrarrestar estas limitaciones se han desarrollado estrategias como la inmunoterapia y la tecnología digital de última generación para una mayor precisión en la resección. La implementación de estos métodos mejoraría la calidad de vida de los pacientes al abrir nuevas perspectivas de tratamiento.^(6,7)

La inmunoterapia estimula el sistema inmunológico del paciente para atacar y matar las células cancerosas. Incluye terapia con células CAR-T, inhibidores de puntos de control inmunitario y vacunas contra el cáncer, las cuales constituyen básicamente ingeniería de células T para apuntar a tumores particulares. Pese al éxito con gliomas intracraneales, se limita a gliomas de la médula espinal, entre otras causas, porque resultan menos frecuentes la dificultad para cruzar la barrera hematoencefálica, y el riesgo de efectos adversos neurotóxicos y autoinmunes. Aunque se hallan en fase experimental con astrocitomas de alto grado de médula espinal, las innovaciones en los inhibidores de los puntos de control, incluidos PD-1 y PD-L1, han mostrado

resultados prometedores en ensayos clínicos con tumores malignos avanzados, indicio del potencial de la inmunoterapia para tratamientos oncológicos.^(8,9)

Las técnicas células madre neurales se basan en la capacidad de diferenciarse en varios tipos de células y el tropismo selectivo hacia tumores *in vivo*. El desarrollo de enzimas escinde selectivamente los enlaces en un profármaco no tóxico para liberar un agente quimioterapéutico activo en el entorno de la célula tumoral; luego, las enzimas modificadas genéticamente se expresan en las células madre para activar el profármaco. Por ejemplo, la ingeniería de CMN para la expresión de la enzima citosina desaminasa, que desamina el profármaco 5-FC a 5-fluorouracilo, reduce el volumen de la masa tumoral en los modelos de glioblastoma de roedores. Más recientemente, se ha utilizado una estrategia de doble gen para expresar la citosina desaminasa y la timidina quinasa, esta última deoxifosforila el ganciclovir.^(10,11)

Las vacunas contra el cáncer emplean ciertos antígenos que se sobreexpresan en las células tumorales y generan una respuesta inmune específica para destruirlas. Hasta la fecha, se han desarrollado cinco terapias vacunales contra los tumores: las vacunas peptídicas y las vacunas de células dendríticas han sido las más populares. Las vacunas peptídicas contra los gliomas de la médula espinal contienen antígenos específicos del tumor como el EGFRvIII y la isocitrato deshidrogenasa (IDH)-1 (R132H), péptidos de 8-30 aminoácidos de extensión; mientras que las vacunas de células dendríticas autólogas se producen a partir de células aisladas del cuerpo mediante el cultivo de monocitos CD14+ con GM-CSF. Varios ensayos clínicos de fase I y II han confirmado la seguridad y la eficacia de las vacunas de células dendríticas en el tratamiento de gliomas malignos, por tanto, la inmunoterapia específica del cáncer tiene una alta perspectiva.^(12,13)

Las terapias dirigidas, basadas en nanotecnología, buscan atacar los tumores de la médula espinal, mediante una focalización precisa en el microambiente tumoral. Constituyen una estrategia emergente más específica y sus avances recientes incluyen nanomedicinas proteicas para la entrega al hueso, entre ellas, un complejo de saporina y polímero borado encapsulado en poli(ácido aspártico), enfocado en el tumor *in vivo* y la liberación en su entorno ácido para destruir las células objetivo. También se han desarrollado nanopartículas magnéticas cargadas con doxorrubicina para el tratamiento de tumores intramedulares, que permiten una administración localizada y la inducción de apoptosis en las células cancerosas. Se han investigado, además,

formulaciones avanzadas, como el metotrexato cargado en nanotransportadores inteligentes con núcleo magnético y nanopartículas, que cargan exosomas y lncRNA MEG3 para dirigirse a las células de osteosarcoma.^(14,15)

Los rápidos avances en inmunoterapia, células madre neurales, nanotecnología y vacunas contra el cáncer han alterado el paradigma del tratamiento del tumor de la médula espinal al proporcionar procedimientos específicos y personalizados; Sin embargo, la escasa evidencia clínica de su potencial subraya la importancia de los estudios de implementación y optimización de estas innovaciones en la práctica médica.

Referencias bibliográficas

1. Ali AMS, Mustafa MA, Ali OME, Gillespie CS, Richardson GM, Clark S, *et al.* Patient-reported outcomes in primary spinal intradural tumours: a systematic review. *Spinal Cord*. 2024;62(6):275-4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41393-024-00987-6>
2. Beall DP, Googe DJ, Emery RL, Thompson DB, Campbell SE, Ly JQ, *et al.* Extramedullary intradural spinal tumors: a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2007;36(5):185-98. DOI: <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2006.12.002>
3. Azad TD, Jiang B, Bettegowda C. Molecular foundations of primary spinal tumors-implications for surgical management. *Ann Transl Med*. 2019;7(10):222. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.46>
4. Purvis TE, Goodwin CR, Lubelski D, Laufer I, Sciubba DM. Review of stereotactic radiosurgery for intradural spine tumors. *CNS Oncol*. 2017;6(2):131-8. DOI: <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0039>
5. Abd-El-Barr MM, Huang KT, Moses ZB, Iorgulescu JB, Chi JH. Recent advances in intradural spinal tumors. *Neuro Oncol*. 2018;20(6):729-42. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox230>
6. Liu S, Yang J, Jin H, Liang A, Zhang Q, Xing J, *et al.* Exploration of the application of augmented reality technology for teaching spinal tumor's anatomy and surgical techniques. *Front Med*. 2024;11:7-8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1403423>

7. Baig Mirza A, Gebreyohanes A, Knight J, Bartram J, Vastani A, Kalaitzoglou D, *et al.* Prognostic factors for surgically managed intramedullary spinal cord tumours: a single-centre case series. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(10):2605-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05304-9>
8. Kringel R, Lamszus K, Mohme M. Chimeric Antigen receptor T Cells in glioblastoma-current concepts and promising future. *Cells*. 2023;12(13):7-8. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12131770>
9. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-65. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200694>
10. Ropper AE, Zeng X, Haragopal H, Anderson JE, Aljuboori Z, Han I, *et al.* Targeted treatment of experimental spinal cord glioma with dual gene-engineered human neural stem cells. *Neurosurg*. 2016;79(3):481-91. DOI: <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000001174>
11. Oishi T, Koizumi S, Kurozumi K. Mesenchymal stem cells as therapeutic vehicles for glioma. *Cancer Gene Ther*. 2024;38654128. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41417-024-00775-7>
12. Mitsuya K, Akiyama Y, Iizuka A, Miyata H, Deguchi S, Hayashi N, *et al.* Alpha-type-1 polarized dendritic cell-based vaccination in newly diagnosed high-grade glioma: A phase II clinical trial. *Anticancer Res*. 2020;40(11):6473-84. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.14669>
13. Zhang X, Shao X, Bao Q, He L, Qi X. Integrated network pharmacology and experimental verification to reveal the role of Shezhi Huangling Decoction against glioma by inactivating PI3K/Akt-HIF1A axis. *Heliyon*. 2024;10(14):7-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34215>
14. Marima R, Basera A, Miya T, Damane BP, Kandhavelu J, Mirza S, *et al.* Exosomal long non-coding RNAs in cancer: Interplay, modulation, and therapeutic avenues. *Noncoding RNA Res*. 2024;9(3):887-900. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.03.014>
15. Tang J, Wang X, Lin X, Wu C. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a regulator and carrier for targeting bone-related diseases. *Cell Death Discov*. 2024;10(1):7-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01973-w>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.