

MANEJO DEL MEDULOBLASTOMA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Isabel Reyes Guerrero¹, Luis Moreno Sánchez¹, Wendy Gómez García², Margarita Montero², Lourdes Marmolejos¹, Mario Ruíz Liñan³.

¹Oncólogo Radioterapeuta, ²Hemató-Oncóloga Pediatra, ³Físico Médico.

RESUMEN

El meduloblastoma representa del 15% al 20% de todos los tumores cerebrales pediátricos. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 3-4 años en niños. Rara vez se presenta en adultos y cuando lo hace, generalmente es en la segunda década de la vida. Los signos y síntomas más comunes son cefalea, náuseas, vómitos matutinos, ataxia, papiledema, parálisis de pares craneales (con mayor frecuencia 6^{to} y 7^{mo} par) y debilidad motora. Se presenta el caso clínico de una paciente de 5 años de edad, diagnosticada con meduloblastoma. Se le realizó craneotomía parcial, recibiendo además quimioterapia y radioterapia. Actualmente presenta remisión completa de su enfermedad.

PALABRAS CLAVES: Meduloblastoma, Niños

ABSTRACT

Medulloblastoma accounts for 15% to 20% of all brain tumors in the pediatric age group. The median age at presentation is 5 to 6 years in children, and 25 years in adults. The most common symptoms and signs are headache, nausea, morning vomiting, ataxia, papilledema, cranial nerve palsy (most commonly 6th and 7th cranial nerves) and motor weakness. We present a case report of 5-year-old girl diagnosed with medulloblastoma. A partial craniotomy was performed, and then she received chemotherapy and radiotherapy. Currently she is in remission.

KEY WORDS: Medulloblastoma, Children

INTRODUCCION

El meduloblastoma es un tumor indiferenciado que se origina del meduloblasto primitivo multipotencial, embriológicamente localizado en la capa granular externa del cerebelo. Es clásicamente identificado como un tumor neuroectodérmico primitivo (PNET, por sus siglas en inglés) que se presenta en fosa posterior.¹⁻⁸

Luego de muchos debates, la Organización Mundial de la Salud (OMS) preservó el término meduloblastoma e identificó el PNET supratentorial como una neoplasia embrionaria indiferenciada específica, separada de los tumores embrionales clásicos con claras líneas de diferenciación.¹

El meduloblastoma fue reportado por primera vez por Bailey y Cushing en el año 1925, quienes describieron 25 pacientes con tumores cerebrales de densa celularidad en la fosa posterior los cuales eran fatales si no se les administraba radioterapia luego de la cirugía.⁹⁻¹¹ En la mayoría de los casos el tumor se origina en el vermis cerebeloso y se proyecta hacia el cuarto ventrículo. La frecuencia de siembra espinal al momento del diagnóstico es del 30% al 40% por lo que entre los estudios diagnósticos se debe incluir citología del líquido cefalorraquídeo a través de punción lumbar (PL) o en su defecto, resonancia magnética cervico-dorso-lumbar con gadolinio (RMN).¹⁻⁸

Es el tumor pediátrico en menores de 5 años, más comúnmente observado en el sistema nervioso central (fosa posterior), con más de 500 casos diagnosticados anualmente en los Estados Unidos.¹⁹ La irradiación cráneo-espinal ha sido un componente esencial del tratamiento desde 1960, cuando su implementación arrojó los primeros resultados significativos de supervivencia.

El sistema de estadiaje está basado en la observación quirúrgica de la extensión tumoral, ahora modificada por imágenes y estadiaje del neuroeje, como fue sugerido por Chang, en la tomografía computarizada (TC). Los datos actuales indican que el estadio M se correlaciona significativamente con el resultado, pero la extensión del tumor local (estadio T, incluyendo T3 o invasión del tallo cerebral) tiene poco impacto en series que reportan resección quirúrgica agresiva.¹⁻⁸ (Tabla 1)

La estratificación del riesgo se lleva a cabo de acuerdo a los resultados de los estudios diagnósticos y de la resección quirúrgica, lo que categoriza en dos grupos de riesgo a los pacientes con meduloblastoma: pacientes con riesgo estándar y pacientes con alto riesgo. (Tablas 2 y 3).

Los esquemas modernos de tratamiento incluyen cirugía, irradiación cráneo-espinal con quimioterapia concurrente lográndose tasas de supervivencia libre de enfermedad del 81% al 86% en riesgo estándar y del 30% al 74% en pacientes de alto riesgo.

Aunque el control de la enfermedad se logra con frecuencia pueden quedar secuelas como debilidad general, deterioro neurocognitivo, disminución de la audición, disfunción endocrina y retardo del crecimiento óseo. La incidencia de estas manifestaciones depende en parte del manejo multidisciplinario adecuado y especialmente de la utilización de técnicas avanzadas de radioterapia.

Tabla 1.

Sistema de Estadiaje de Chang-Harisiadis para Meduloblastoma

T1	Tumor < 3 cm de diámetro
T2	Tumor ≥ 3 cm de diámetro
T3a	Tumor > 3 cm de diámetro con extensión
T3b	Tumor > 3 cm de diámetro con extensión inequívoca al tallo cerebral
T4	Tumor > 3 cm de diámetro con extensión mas allá del acueducto de Silvio y/o más abajo del foramen magnum (es decir, más allá de la fosa posterior)
M0	No evidencia de metástasis subaracnoidea o hematogena
M1	Presencia de células tumorales en el líquido cefalorraquídeo
M2	Tumor intracraneal fuera del sitio primario
M3	Siembra nodular grosera en el espacio subaracnoideo espinal
M4	Metástasis fuera del neuroeje (especialmente a médula ósea, hueso)

Tabla 2.

Estratificación del Riesgo en Meduloblastoma

Riesgo estándar (promedio)	Alto riesgo
> 3 años	< 3 años
Enfermedad residual post resección quirúrgica < 1.5 cm ²	Resección subtotal, tumor residual > 1.5 cm ²
M0 por MR cráneo-espinal y LCR	M+; siembra leptomenígea Localización fuera de la fosa posterior (PNET)

Tabla 3.

Factores de Riesgo en Meduloblastoma

Supervivencia Aumentada	Supervivencia Disminuida
Sexo Femenino	Edad menor a 3 años al diagnóstico
Resección quirúrgica completa	Resección quirúrgica subtotal
Sin metástasis	Con metástasis (> M1)
Histología: desmoplásico	Células grandes anaplásico
Aumento del Índice de apoptosis	Índice proliferativo elevado Ki-67/MIB-1
Hiperploidia	Aneuploidia
Expresión elevada del <i>TRKC</i>	Expresión elevada de <i>ERBB2</i>
Genes característicos de diferenciación cerebelosa (<i>B-NAP</i> , <i>NSCL1</i> , canales de sodio)	Pérdida aislada de la heterocidad del 17p
Genes que codifican la matriz extracelular de las proteínas (PLOD, Hidroxilasa lisil, colágena tipo V $\alpha 1$, elastina)	Expresión y amplificación de c-MYC
	Regulación del PDGFR
	Sobreexpresión de calbindin-D
	Genes relacionados a la proliferación y metabolismo (<i>MYBL2</i>) enolasa 1
	Citocromo C oxidasa, resistencia multidroga (sorcin)

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 5 años y 11 meses de edad, quien fue rescatada de los escombros del terremoto de Haití de 2010 y adoptada por una familia dominicana, fue referida al servicio de Radioterapia - Radiocirugía de la Clínica Abreu por sus Oncólogas Pediatras para tratamiento radiante; Había consultado en enero de 2012 con sintomatología de marcha inestable (ataxia) que le provocaba caídas, parálisis facial derecha y cefalea intensa en horario matutino, con evolución mayor a un mes. Se le indicó resonancia magnética cerebral que detectó la presencia de un meduloblastoma del vermis y

techo del IV ventrículo medial, con predominio ligero a la derecha y con extensión anterior. (Imágenes 1,2,3) Se realizó craneotomía sub-occipital con resección parcial del tumor cuyo reporte de patología quirúrgica confirmó que se trataba de un meduloblastoma.

Luego de la resección quirúrgica fue tratada con quimioterapia en base a Cisplatino, VP-16, VCR y CFM (07 ciclos en total, 04 antes de la radioterapia y 03 posteriormente a la misma). El volumen a irradiar fue encefalo y canal medular (2340 cGy) con reducción a la lesión hasta 5580 cGy, a dosis/fracción de 180 cGy/día, todo en 31 sesiones según protocolo AHOPCA adaptado del COG A9961. (Imágenes 5 y 6)

A los 5 meses de haber culminado la radioterapia se le realizó nueva resonancia magnética en la que no se observan imágenes residuales tumorales ni focos de diseminación secundaria. (Imágenes 7 y 8) Actualmente se encuentra en fisioterapia y bajo seguimiento rutinario.

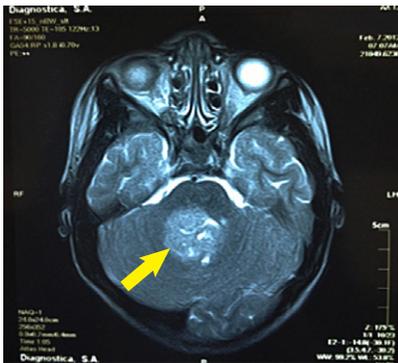


Imagen 1.

RM corte axial. La flecha señala la lesión tumoral.



Imagen 2.

RM corte coronal. La flecha señala la masa tumoral ocupando fosa posterior.

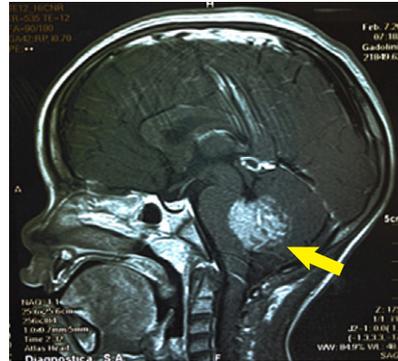


Imagen 3.

RM corte sagital. La flecha señala la lesión tumoral en fosa posterior.

La tomografía de cráneo para seguimiento post craneotomía indicó la existencia de una lesión neoproliferativa intra-axial de fosa posterior, con diámetro de 3.0 cm, edema vasogénico y catéter de derivación de líquido cefalorraquídeo en ventrículo lateral derecho. (Imagen 4)

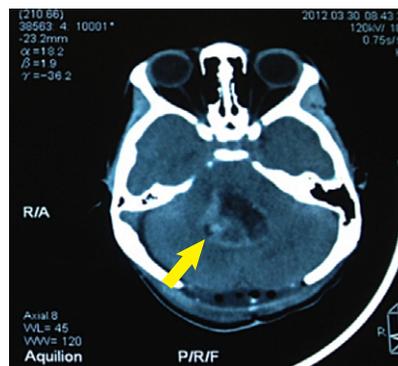


Imagen 4.

TC corte axial. La flecha señala la lesión tumoral residual + cambios post quirúrgicos.

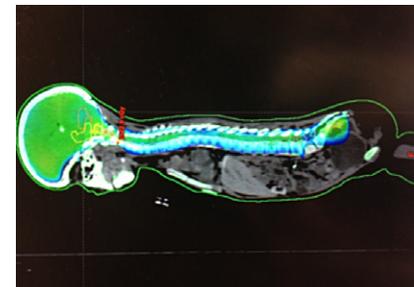


Imagen 5.

Planificación de tratamiento con RT a encefalo y canal medular, 95% de la dosis.

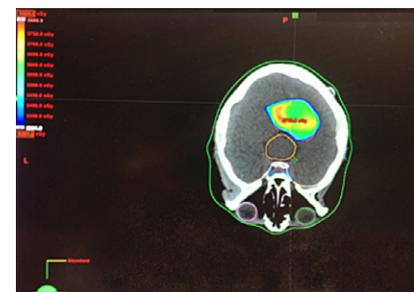


Imagen 6.

Planificación de tratamiento con RT, Boost (refuerzo) a la lesión, 95% de la dosis.

DISCUSIÓN

El manejo inicial del meduloblastoma es la resección total de la masa tumoral. Una resección total o subtotal se logra en un 70% a 90% de los niños y está asociada a mayor control de la enfermedad y mejor pronóstico.

La radioterapia es a menudo curativa en el tratamiento del meduloblastoma, siendo el objetivo de la irradiación cráneo-espinal administrar una dosis uniforme a todo el espacio subaracnoideo. La quimioterapia también es parte esencial en el manejo del meduloblastoma, ya que el tumor es altamente sensible a la misma. Se han reportado altas tasas de respuestas agentes alquilantes, especialmente con ciclofosfamida y compuestos de platino.^{1-7,13,14}

Si la irradiación cráneo-espinal se acompaña de un régimen de quimioterapia inadecuado o incompleto se producirán altas tasas de recurrencia en el neuro eje. En pacientes que reciben quimioterapia previa a irradiación cráneo-espinal, el riesgo de progresión al neuroeje podría aumentar. Es importante hacer la salvedad de que la irradiación cráneo-espinal no es aconsejable en aquellos pacientes menores de 3 años.^{1-8,12}

La técnica de irradiación cráneo-espinal puede realizarse en posición supino para un mejor control de la vía aérea en aquellos pacientes que requieran anestesia, o realizarse en posición prona, siendo ésta última la más conocida y utilizada. Se utilizan campos laterales opuestos para tratar el encéfalo, los cuales deben coincidir con uno o dos campos posteriores del

neuro-eje para tratar todo el canal raquídeo. Se deben angular el gantry y la mesa para hacer coincidir la divergencia de los haces del encéfalo y del canal raquídeo en el sitio de unión de los campos del encéfalo y la columna.



Imagen 7.

RM corte sagital. No se visualiza remanente tumoral.

El ángulo del colimador se hace coincidir con el ángulo de divergencia del borde superior del campo del canal raquídeo. El paciente debe colocarse en posición prona con el cuello extendido, la mandíbula debe estar bloqueada y no expuesta a los haces de salida del canal raquídeo. Los bordes laterales de los campos del canal raquídeo incluyen las apófisis transversas y los forámenes sacros, el borde inferior se define por el saco tecal en la imagen de la resonancia magnética, si no se dispone de la misma, es inusual que éste se encuentre más allá de S3. Para el refuerzo en fosa posterior, se toma en cuenta el tumor observado en las imágenes de tomografía o resonancia, añadiéndole un margen que puede ser de 1,5 a 2 cm. Actualmente esto es variable y cónsono con la radioterapia adaptativa; el plan de tratamiento lo que intenta es reducir las dosis a la cóclea, hipófisis, quiasma, nervios ópticos y región supratentorial.

CONCLUSIÓN

Los paradigmas del tratamiento moderno para el meduloblastoma buscan mejorar la supervivencia disminuyendo los efectos secundarios. La sobrevida a los 5 años tomando en cuenta los avances terapéuticos de los últimos 30 años se encuentra entre el 50% y el 90% (dependiendo del riesgo). Son indiscutibles los grandes avances en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de éstos tumores, siendo necesaria la instauración de equipos multidisciplinarios donde se puedan tomar las mejores decisiones para cada paciente en particular.



Imagen 8.

RM corte axial. No se visualiza remanente tumoral.

Debido a los posibles efectos secundarios productos del tratamiento, es necesario hacer un esfuerzo especial para que los niños menores de 3 años, ingresen a protocolos de quimioterapia para postergar el uso de radioterapia hasta una edad superior.

Nuestra paciente tuvo una respuesta completa al tratamiento multidisciplinario, a pesar de que se encontraba dentro del grupo de pacientes de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chao C, Perez C, Brady L. Radiation Oncology Management Decisions. 3rd Ed; Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
2. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Hansen EK, Roach M. Hand Book of Evidence-Based Radiation Oncology. 2nd Ed. Springer; 2010. P 59-65
4. Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Nieder C. Radiation Oncology. An Evidence-Based Approach. Springer; 2008. P 847-850
5. Cox JD, Kian Ang K. Radiation Oncology: Rationale, Technique. 9th Ed. Elsevier. 2010; P 835-841
6. Gunderson LL, Tepper JL. Clinical Radiation Oncology. 3rd Ed. Elsevier. 2012; P 1409-1411
7. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. Pediatric Radiation Oncology. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
8. Jiade J. Lu, Luther W. Brady. Decision Making in Radiation Oncology. Springer 2011; P 1011-1035
9. Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma cerebelli: A common type of midcerebellar glioma of childhood. Archives of Neurology and Psychiatry. 1925; 14:192-224.
10. Cushing H. Experiences with the cerebellar medulloblastoma: A critical review. Acta Pathol Microbiol Scand 1930; 7:1-86.
11. Zelter PM, Boyett JM, Finlay JL. Metastasis Stage, Adjuvant Treatment, and Residual Tumor Are Prognostic Factors for Medulloblastoma in Children: Conclusions From the Children's Cancer Group 921 Randomized Phase III Study. Journal of Clinical Oncology; 1999; 17: 832-845.
12. Barret A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. 4th Ed. Hodder Arnold; 2009. P 211-216
13. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P 1972
14. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB. Abeloff's Clinical Oncology. 4 ed. Elsevier; 2008.
15. Bowers DC, Gargan L, Weprin BE. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma. Journal of Neurosurgery 2007; 107: 5-10.
16. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ et al. A Multi-Institution Prospective Trial of Reduced-Dose Craniospinal Irradiation (23.4 Gy) Followed by Conformal Posterior Fossa (36 Gy) and Primary Site Irradiation (55.8 Gy) and Dose-Intensive Chemotherapy for Average-Risk Medulloblastoma. International Journal of Radiation Oncology 2008; 70: 782-787.
17. Ji Hoon Phi, Joongyub Lee, Kyuchang Wang, Byung-Kyu Cho. Cerebrospinal fluid M staging for medulloblastoma: Reappraisal of Chang's M staging based on the CSF flow. Neuro Oncology Oxford Journal 2010; 13: 334-344.
18. Dufour C, Beaugrand A, Pizer B, et al. Metastatic Medulloblastoma in Childhood: Chang's Classification Revisited. International Journal of Surgical Oncology, 2012. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijso/2012/245385/>. Consultado Enero 22, 2014
19. McNeil DE, Cote TR, Clegg L, et al. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: A SEER update. Surveillance epidemiology and end results. Medical Pediatric Oncology 2002; 39:190-194.
20. Urdaneta N, Vera A, Peschel R, Wilson L. Radioterapia Oncológica: Enfoque Multidisciplinario. 2da Ed. Axón. 2009; P 1267-1275