

Meduloblastomas

Dr. Francisco Ceballos (1)
Dr. José V. Vásquez (2)
Dr. Iván X. Mena (2)

(1) Jefe del Departamento de Oncología Clínica
(2) Servicio de Neuro-Oncología
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA

Abstracto

Los meduloblastomas están relacionados histopatológicamente a los tumores neuroectodérmicos primitivos, representando aproximadamente el 7 a 8% de todos los tumores intracraneales. Su aparición podría estar determinada por alteraciones genéticas aún no del todo esclarecidas. Clásicamente esta neoplasia se presenta en la fosa posterior pudiendo mostrar otras localizaciones atípicas, y además metástasis sistémicas e intracraneales, las cuales son inusuales. En la parte diagnóstica, la tomografía computada no ha perdido su validez como método de preferencia por algunos hallazgos que la hacen más específica que la imagen por resonancia magnética. El tratamiento combinado con cirugía, quimioterapia y radioterapia han logrado que se alcancen largos períodos libres de enfermedad y sobrevida prolongada.

Palabras claves: Meduloblastoma. Fosa posterior. Cirugía. Radioterapia. Quimioterapia.

Introducción

Los meduloblastomas representan del 7 a 8 % de todos los tumores intracraneales, y cerca del 30% de los tumores del sistema nervioso en edad pediátrica (1). Algunos autores usan invariablemente el término de tumor

Correspondencia y Separatas
Dr. Francisco Ceballos
Departamento de Oncología Clínica, ION-SOLCA
Avda. Pedro Menéndez Gilbert
Ciudadela La Atarazana
P.O. Box: 5255 ó 3623
Guayaquil - Ecuador
Telf: 288-088 Fax: (5934) 287-151

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

Abstracto

Meduloblastomas are histopathologically related to primitive neuroectodermic tumors, and represent about 7 to 8% of intracranial tumors. Their presence are related to genetics alterations not well understand. Classically, this neoplasm emerges at the posterior fossa, but also may appear at another atypical intracranial region, however, intracranial and systemic metastases are unusual. Computed tomography has not loose its importance as preferred diagnosis test, because it is more specific than magnetic resonance imaging. The combined treatment with surgery, chemotherapy, and radiation therapy has reach long survival and periods without disease.

Key words: Meduloblastoma. Posterior fossa. Surgery. Radiation therapy. Chemotherapy.

primitivo neuroectodérmico para designar al meduloblastoma (2), además, se debe considerar las tres variantes histopatológicas de meduloblastomas; medulomioblastoma, meduloblastoma melanótico, y meduloblastoma de células grandes. En los Estados Unidos cerca de 350 casos nuevos de meduloblastoma se diagnostican cada año (3). Los hombres se ven más afectados que las mujeres siendo la relación 1.8 a 1 (4). Cerca de la mitad de meduloblastomas en niños se presentan en los primeros 10 años de vida (1), sin embargo, pueden diagnosticarse casos en edades tan avanzadas como los 80 años (5). La edad promedio de presentación en adultos es a los 34 años (2).

El análisis genético de estas neoplasias ha demostrado la pérdida frecuente de material genético, básicamente del brazo corto del cromosoma 17 (6). La pérdida del material genético del cromosoma 17, cuando es citogenéticamente evidente, puede tener un impacto negativo en términos de pronóstico para pacientes con estos tu-



mores (17), por lo que en la actualidad es un factor pronóstico importante. El meduloblastoma puede acompañar otros cuadros clínicos de base hereditaria, así como el Síndrome de Gorlin, que es un entidad autosómica dominante que predispone a un individuo a tener cáncer de piel, fibromas de ovario y defectos en el desarrollo (8). El 1 a 2 % de pacientes con meduloblastoma presentan Síndrome de Gorlin.

Cuadro Clínico y Métodos de Laboratorio

No existe un cuadro clínico específico, a diferencia de otros tumores que se originan en el cerebelo (9). Los signos tempranos identificados en los niños con esta lesión son cambios en el comportamiento, irritabilidad, letargia, dificultad en su integración al ambiente social y pérdida del apetito. Estos síntomas son seguidos de vómitos y cefalea. Un hallazgo común con el que frecuentemente debutan estos enfermos es la hipertensión endocraneal, por hidrocefalia obstructiva secundaria a oclusión mecánica del cuarto ventrículo. Esto puede asociarse a una parálisis del sexto nervio craneal por compresión directa en la entrada al seno cavernoso, por debajo del ligamento petroclival al cruzar el canal de Dorello. Cuando el tumor infiltra el piso del cuarto ventrículo puede producirse náusea, si esto ocurre por lo general se asocia con algún grado de parálisis de la mirada. De igual manera es común observar signos de irritación meníngea cuando el tumor invade la región del foramen magnum. Signos de afectación cerebelosa de localización en la línea media, como sustentación con base amplia, marcha atáxica y nistagmus, o con topografía lateral como disdiadococinesia, hipotonía, dismetría o temblor son hallazgos comunes en pacientes con este tumor infratentorial (2).

En cuanto a exámenes de laboratorio, no existen pruebas bioquímicas específicas que ayuden en el diagnóstico, sin embargo, algunos marcadores tumorales han sido estudiados en LCR de niños con meduloblastoma (10). Los antígenos más estudiados son el antígeno asociado a glioma humano, demosterol, putrescine, y espermidine, cuya elevación puede ser un factor pronóstico importante para la progresión o recidiva tumoral (10).

Diagnóstico por imagen

Los métodos de principales diagnósticos son la tomografía computada (TC) e imagen por resonancia magnética (IRM). Aunque la IRM mantiene su ventaja en cuanto a la visión multiplanar del tumor en sus cortes axial, coronal y sagital además de la capacidad para

identificar depósitos secundarios en el espacio subaracnoideo o en el compartimento intratecal, muchos investigadores aseguran que la información que ofrece la TC sin contraste es mucho más valiosa, pues el tumor aparece con frecuencia hiperdenso y se lo puede diferenciar del segundo tumor más frecuente en fosa posterior que es el astrocitoma cerebeloso, el cual es iso - o - hipodenso en TC (11). La figura No. 1 muestra una imagen tomográfica típica de meduloblastoma.

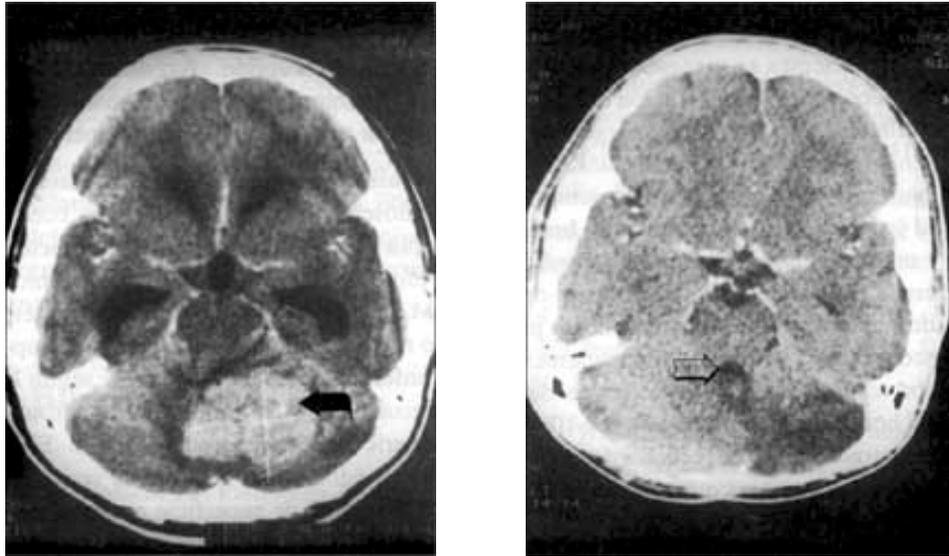
Típicamente se presentan como tumores de la línea media hiperdensos con reforzamiento uniforme o heterogéneo con contraste intravenoso (12). Rara vez se presenta como más de una masa en el cerebelo al momento del diagnóstico (13). Pueden observarse signos menos frecuentes, tal como ausencia de reforzamiento con contraste, quistes, hemorragia y localización excéntrica del tumor (14).

En IRM la presentación del meduloblastoma es variable y poco específica. Las imágenes potenciadas en T1 muestran una lesión hipointensa que altera la morfología del cuarto ventrículo. En este tipo de neoplasias, las calcificaciones son atípicas. La secuencia en T2 muestra una lesión hiperintensa con ocasionales señales iso -o- hipointensas. La presencia de edema peritumoral es frecuente, por ello la administración de contraste paramagnético ayudar a delinear los márgenes del tumor (15). Los depósitos metastásicos intracraneales son raros, y las imágenes pueden mostrar características similares al primario (Figura 2).

Histopatología

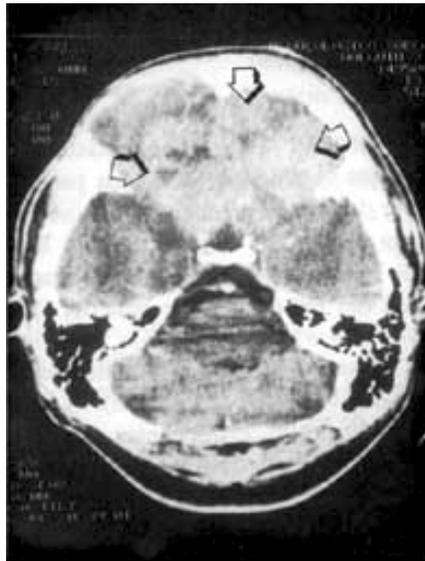
Macroscópicamente aparece como una masa grisácea con vasos que se insinúan en la cápsula tumoral. Las calcificaciones y quistes intratumorales son raros (16). Histológicamente el meduloblastoma esta compuesto de células pequeñas, pobremente diferenciadas con mínimo citoplasma. Se puede observar con cierta frecuencia rosetas o seudorosetas. Muchos meduloblastomas tienen abundantes redes de fibras con reticulina. Esto es mucho más frecuente en aquellas lesiones que se originan en el hemisferio cerebeloso, cerca de la superficie de la pia - aracnoides y se designan con el nombre de meduloblastomas desmoplásicos (17). Las tres variantes histológicas de meduloblastoma son: medulomioblastoma, meduloblastoma melanótico, y meduloblastoma de células grandes. En los tres tipos hay presencia de células de músculo liso. Puede haber diferenciación de células neuronales o gliales en la misma lesión (18). Cuando un medulomioblastoma contiene células diferenciadas a partir del endodermo, ectodermo o mesodermo puede ser reclasificado como un teratoma. Los meduloblastomas melanótico son raros y contienen células con melamina entre las pequeñas células indiferenciadas del meduloblastoma (17).

Figura No. 1



Masculino de 13 años de edad con hipertensión endocraneal y síndrome cerebeloso. TC contrastada (izquierda) en la cuál se observa un proceso expansivo en el vérmis, con extensión al hemisferio cerebeloso izquierdo (flecha), de aspecto esférico, homogéneamente hipercaptante con zonas de necrosis, y rodeado de edema. Nótese la distorsión del tallo cerebral y dilatación del sistema ventricular. TC contrastada post-operatoria (derecha) que muestra anatomía normal del tallo y IV ventrículo (flecha), y cambios post-quirúrgicos en el hemisferio cerebeloso.

Figura No. 2



Masculino de 24 años de edad con antecedentes de resección quirúrgica completa de meduloblastoma cerebeloso y tratado con radio-quimioterapia. TC contrastada 5 años después que muestra múltiples lesiones metastásicas hipercaptantes con centros necróticos, localizada en la fosa anterior (flechas). Nótese la ausencia tumoral en la fosa posterior.

La incrementada vascularidad e hiperplasia endotelial tradicionalmente hacen predecir un mal pronóstico en términos de progresión y recurrencia (19). El hallazgo de necrosis es un indicador pronóstico de recidiva temprana, y una sobrevida a 5 años muy pobre (20).

Aunque el meduloblastoma de células grandes está asociado con un comportamiento más agresivo, el meduloblastoma muestra un comportamiento parecido al meduloblastoma clásico. La variante demoplásica tiene un curso menos agresivo (21).



Tratamiento

Cirugía. Muchos pacientes se presentan con hidrocefalia por lo que es necesaria la implantación de una derivación de LCR. En casos extremos y emergentes, se podría usar un drenaje ventricular extremo para drenar LCR a 3 - 5 ml / hora para evitar una rápida descompresión supratentorial lo cual podría asociarse con herniación cerebelosa y muerte. Para la exéresis del meduloblastoma se prefiere la posición semi-sentada, y preoperatoriamente se administra antibióticos intravenosos preferentemente Vancomicina (10 mg/kg) y Gentamicina (2 mg/kg). Se debe administrar dexametasona en dosis de 2 a 4 mg cada 6 horas hasta completar de 7 a 10 días en el periodo pos-operatorio. Son secuelas frecuentes después de la remoción de tumores que afectan la parte inferior del vermis, mutismo y parálisis faríngea, las mismas que afortunadamente en la mayoría de los casos son transitorios y reversibles (22). La regla es realizar una remoción total del tumor cuidando de no lesionar la parte inferior del vermis cerebeloso y el cuarto ventrículo. Una vez que se realiza la recanalización del acueducto de Silvio se aproxima la duramadre usando injerto autólogo de periostio para evitar la tensión excesiva que puede ser perjudicial si se prevee edema cerebeloso posoperatorio. Una TC de control debe realizarse al segundo o tercer día para minimizar la influencia de cambios inherentes al acto quirúrgico.

La resección del 90 % o más ha sido relacionada con una sobrevida más larga (23). No hay duda que el neurocirujano debe ser lo más agresivo posible durante la operación inicial. Si hay evidencia de tumor residual o recidiva podría analizarse la posibilidad de reintervención quirúrgica para completar la resección del tumor previo al tratamiento adyuvante (24).

Radioterapia Los pacientes que reciben de 5000 a 5400 cGy en la fosa posterior tienen una tasa de recidiva local menor al 25% comparado con una tasa mayor al 50 % para pacientes que reciben dosis menores. La administración se la hace en forma fraccionada durante 5 días a la semana con dosis de 1.8 a 2 Gy por sesión. La dosis de radiación requerida para prevenir las recurrencias fuera del sitio del tumor primario no está claramente establecida. Se recomienda una dosis estándar de 2400 a 4000 cGy sobre el cráneo y la columna vertebral, aunque todavía no se ha culminado estudios con dosis de 3000 a 3600 cGy, lo cual promete reducir la tasa de recurrencia a un 15 % con menor neurotoxicidad (2). En todo caso, estas dosis aseguran una sobrevida libre de enfermedad a 5 años en el 50 a 70% de los pacientes con

factores pronósticos favorables, por ejemplo aquellos en los que no hay evidencia de metástasis al momento de realizar el diagnóstico, y en los que se logró una resección total de la lesión. Así mismo parece que dosis bajas de radioterapia, al menos no seguidas que quimioterapia son menos efectivas y potencialmente peligrosas.

Quimioterapia. Los meduloblastomas son tumores quimiosensibles. En general, una buena respuesta a la terapia esta definida por una disminución del área tamaño tumoral por lo menos un 50%, demostrado por TC o IRM. El protocolo mas recomendado en los tumores de alto riesgo aumenta el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad en un 10 al 12 % según los estudios randomizados del Childrens Cancer Group (CCG) y del Pediatric Oncology Group (POG). El tratamiento consiste en administrar vincristina semanalmente en dosis de 1.5 mg/m² de superficie corporal durante 6 semanas conjuntamente con radioterapia, seguido de 6 semanas de reposo y luego continuar con un protocolo que incluye vincristina 1.5 mg/ m² IV en los días 1, 7, y 14, CCNU 68 mg/m² IV en el día 1; cisplatino 75 mg/m² IV en el día 1, realizando esta administración cada 6 semanas por 8 sesiones.

Recurrencia, metástasis, y efectos tardíos del tratamiento

Las metástasis sistémicas se presentan entre el 5 y 15% de los pacientes con meduloblastoma, afectan la médula ósea, nódulos linfáticos e hígado en orden decreciente (25). En los casos tratados solamente con cirugía y radioterapia, se ha reportado una incidencia de recurrencia del 18 % a 5 años, comúnmente observados en la fosa posterior (79 %), menos frecuente (35%) en otras regiones del SNC, y en otros sitios fuera del CNS (21%) (26). Las metástasis supratentoriales son poco frecuentes. La diseminación es a través del espacio subaracnoideo medular. Se cree que la diseminación directa a los tejidos cervicales adyacentes es rara, especialmente a través de la pérdida de continuidad en la duramadre. Lo anteriormente mencionado podría explicar el compromiso de los ganglios linfáticos cervicales (27). Aunque el pronóstico en el período de riesgo para recurrencia del meduloblastoma no se encuentra claramente definido, la mayoría de los tumores recurren en un período igual a la edad del diagnóstico mas 9 meses (Ley de Collins) (28).

La irradiación de todo el encéfalo puede producir déficits intelectuales, particularmente en los niños meno-



res. La relación entre la dosis total de radiación y el grado de déficit intelectual es menos claro. El papel de la quimioterapia en el desarrollo de los déficit intelectuales esta poco definido en relación a la radioterapia. Existe evidencia que la adición de quimioterapia, particularmente metotrexate, a la irradiación de todo el encéfalo ha contribuido al déficit intelectual. La irradiación de la hipófisis y el hipotálamo produce retardo de la liberación de hormona del crecimiento y se ha comprobado que los niños menores de 10 años son especialmente susceptibles de presentar trastornos hormonales.

Bibliografía

- 1.- Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system, 5th edn. Edward Arnold, London. 1989.
- 2.- Berger MS, Magrassi L, Geyer R. Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors, in Brain Tumors Kaye A, Laws ER, 1995; 30:561-574.
- 3.- Friedman HS, Oakes WJ, Bigner SH, et al. Medulloblastoma: tumor biological and clinical perspectives. Journal of Neuro-Oncology 1991; 11:1-15.
- 4.- Lannering B, Marky I, Nordborg C. Brain tumors in childhood and adolescence in west Sweden 1970-1984. Epidemiology and survival. Cancer 1990; 66:604-609.
- 5.- Kepes JJ, Morantz RA, Dorzab WE. Cerebellar medulloblastoma in a 73 year old woman. Neurosurgery 1987; 21:81-83.
- 6.- Bigner SH, Mark J, Friedman HS, et al. Structural chromosomal abnormalities in human medulloblastoma. Cancer Genetics and Cytogenetics 1988; 30:91-101.
- 7.- Cogen PH: Prognostic significance of molecular genetic markers in childhood brain tumors. Pediatric Neurosurgery 1991; 17:245-250.
- 8.- Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. Medicine 1987; 66:98-113.
- 9.- Choux M, Lena G. Le medulloblastome. Neurochirurgie 28 (suppl) 1982; 1:229.
- 10.- Koskiniemi M. Malignancy markers in the cerebrospinal fluid. European Journal of Pediatrics 1988; 148:3-8.
- 11.- Barkovich AJ. Neuroimaging of pediatric brain tumors. In: Berger MS, ed, Pediatric Neuro-Oncology. Neurosurg Clin 1992; 3-739.
- 12.- Zimmerman RA, Bilawick CT, Pahlajani H. Spectrum of medulloblastoma demonstrated by tomography. Radiology 1978; 126:137-141.
- 13.- Shen WC, Yang CF. Multifocal cerebellar medulloblastoma: CT findings. Journal of Computed Assisted Tomography 1988;12:894.
- 14.- Zee CS, Segall HD, Miller C, et al. Less common CT features of medulloblastoma. Radiology 1982; 144:97-102.
- 15.- Walluch V, Dyck P. Magnetic Resonance imaging of posterior fossa masses. In: McGraw Hill, New York, 1990; 30-46.
- 16.- Mahapatra AK, Paul HK, Sarkar C. Cystic medulloblastoma. Neuroradiology 1989; 31:369-370.
- 17.- Giangaspero F, Chieco P, Ceccarelli C, et al. "Desmoplastic" versus "classic" medulloblastoma: comparison of DNA content, histopathology and differentiation. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1991; 418:207-214.
- 18.- Shiffer D, Giordana MT, Pezzota S, et al. Medulloblastoma: report of two cases. Child's Nervous System 1992; 8:268-272.
- 19.- Taomoto K, Raimondi AJ, Leetsma JE. Medulloblastoma in childhood: histological factors influencing patient's outcome. Child's Nervous System 1987; 3:345-360.
- 20.- Caputy AJ, McCulloch DC, Manz HJ, et al. A review of the factors influencing the prognosis of medulloblastoma. The importance of cell differentiation. Journal of Neurosurgery 1987; 66:80-87.
- 21.- Chatty EM, Earle KM. Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival. Cancer 1971; 28:977-983.
- 22.- Rekate HL, Grubb RL, Aram DM. Muteness of cerebellar origin. Archives of Neurology 1985; 42:697-698.
- 23.- Raimondi AJ, Tomita T. Advantages of "total resection" of medulloblastoma and disadvantages of full head postoperative radiation therapy. Child's Brain 1979; 5:550-555.



24.- Bourne JP, Geyer JR, Berger MS, et al. The prognosis significance of posoperative residual contrast enhancement on CT scan in pediatric medulloblastoma patients. *Journal of Neuro-Oncology*. 1992; 14:263-270.

25.- Anzil AP. Glioblastoma multiforme with extracranial metastases in the absence of previous chemotherapy. Case Report. *Journal of Neurosurgery* 1970; 33:88-94.

26.- Brust JCM, Moiel RM, Rosenberg RN. Glial tumors metastases through a ventriculopleural shunt. Re-

sultans massive pleural effusion. *Archives of Neurology* 1968; 18:649-653.

27.- Campbell AN, Chan HSL, Becker LE, et al. Extracranial metastases in childhood primary intracranial tumors: a report of 21 cases and review of the literature. *Cancer* 1984; 53:974-981.

28.- Brander WL, Turner DR. Extracranial metastases from a glioma in the absence of surgical intervention. *J Neurol Neurosurg Psych* 1975; 38:1133-1135.

