

PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN EL TRATAMIENTO DEL MEDULOBLASTOMA

Julio César Suárez, Juan Carlos Viano, Enrique J. Herrera

Servicio de Neurocirugía, Sanatorio Allende, Córdoba.

RESUMEN

Hacemos una breve historia del manejo de los meduloblastomas desde la primera descripción hecha por Bailey y Cushing en 1924, hasta nuestros días en que el tratamiento es multidisciplinario incluyendo a neurocirujanos, neuropatólogos, neurorradiólogos, radioterapeutas, oncólogos, etc. y también señalamos los pasos futuros basados en los valiosos aportes de la biología molecular y la genética.

Palabras clave: cirugía radical, meduloblastoma, quimioterapia, radioterapia, tumor neuroectodérmico primitivo.

INTRODUCCIÓN

En pediatría los tumores del sistema nervioso central ocupan el segundo lugar después de las leucemias. Los meduloblastomas representan el 20% de los tumores primarios del sistema nervioso central en los menores de 20 años, a diferencia de lo que ocurre en los adultos donde sólo constituyen el 1%^{1,2}.

La variedad desmoplásica representa entre el 5 y 25% de los casos³.

En los últimos años se han logrado avances importantes en el tratamiento de estos tumores, con las nuevas técnicas imagenológicas, quirúrgicas, radiantes y con las nuevas drogas oncolíticas. Pese a ello, los desafíos en el manejo de esta variedad de neoplasia persisten por las secuelas que producen las diferentes terapias⁴⁻⁶.

PASADO

Bailey y Cushing, en 1924⁷, acuñaron el término de Meduloblastoma para describir a los tumores originados en el velo-medular anterior y que ocupan la parte media del cerebelo, cuyas características histológicas son la densidad de células pluripotenciales, pequeñas, redondas o levemente ovales, con tendencia a la formación de rosetas y con abundantes figuras mitóticas⁸. (Fig. 1). Otra particularidad del tumor es la tendencia a sembrarse por el L.C.R., dado que tienen la facilidad de crecer sin necesidad de estroma y vivir un tiempo suficientemente largo en el mismo⁸.

Wanke en 1934⁹, publicó su experiencia con la descompresiva paliativa que tenía una alta mortalidad quirúrgica.

En 1949 Lampe y Mac Intyre¹⁰ demostraron la radiosensibilidad de esta neoplasia, por lo cual desde entonces la radioterapia es una valiosa complementación quirúrgica.

En 1953 Paterson y Farr¹¹ publicaron su experiencia con la irradiación craneoespinal, para tratar la

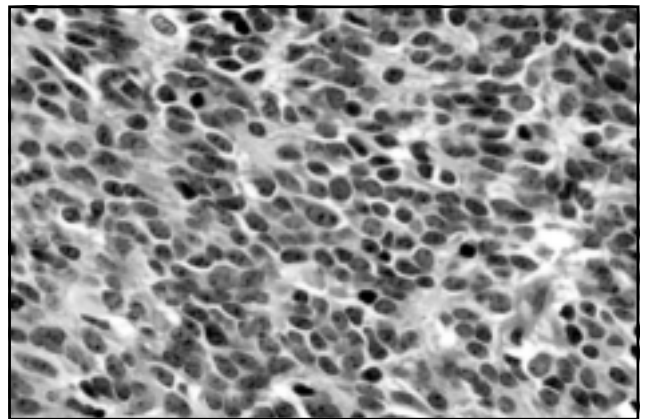


Fig. 1. Células pluripotenciales pequeñas, con tendencia a formar rosetas. Roseta de Homer Wright.

diseminación tumoral, dada la facilidad de sembrarse a través del L.C.R..

En 1979 Raimondi y Tomita¹², publicaron los resultados comparativos entre resección total y subtotal. Actualmente se acepta una resección del 98% cuando el tumor invade el tronco cerebral, o afecta los pares craneanos, para evitar la muerte y disminuir las secuelas, porque se ha demostrado¹³ que cuando el resto tumoral es menor del 1,5 cm² no afecta la supervivencia a los 5 años, en comparación con aquellos pacientes en quienes el resto tumoral es mayor de 1,5 cm². (Figs. 2 y 3).

PRESENTE

La era actual comienza en 1979, con la publicación de Hirsch¹⁴, que muestra las severas e irreversibles secuelas cognitivas causadas por la radioterapia craneoespinal, la que produce atrofia de las áreas cerebrales de mayor crecimiento, como lo evidencia la reciente publicación de Liu¹⁵, sustentada en estudios con resonancia nuclear magnética, efectuadas a estos pacientes.

Desde comienzo de la década de los 80 el Children's Cancer Group (CCG) y el Pediatric Oncology Group (POG) utilizan la estadificación de Chang¹⁶ modificada por Harisiadis¹⁷ en la estrategia terapéutica de los meduloblastomas.

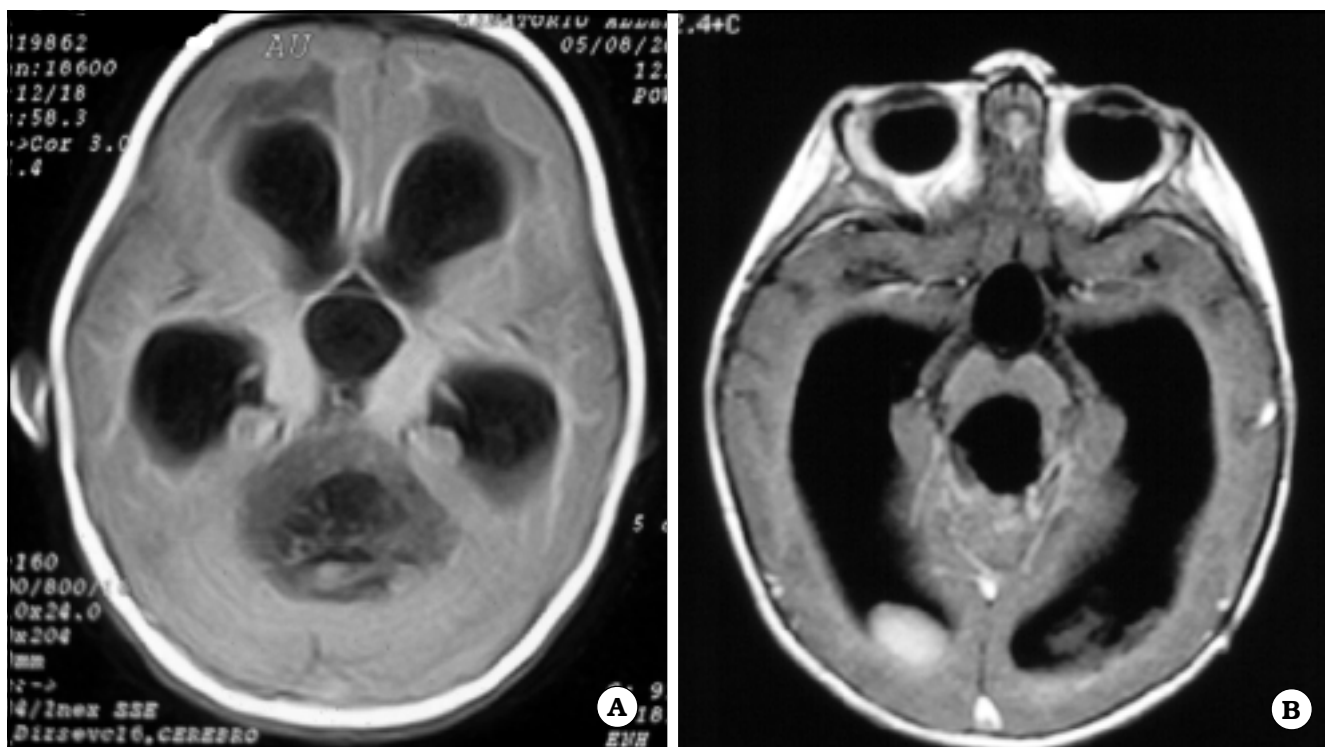


Fig. 2. A. IRM axial que muestra meduloblastoma en el preoperatorio. B. El mismo paciente en el postoperatorio, donde se observa una resección total.

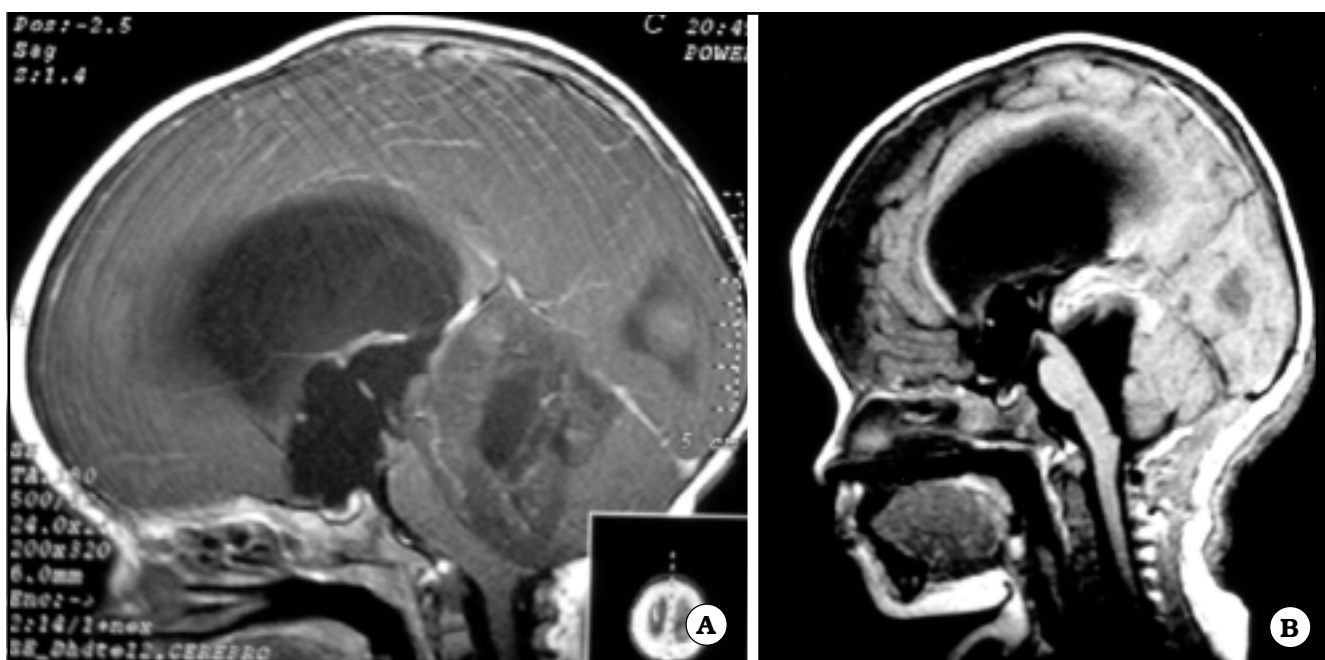


Fig. 3. A. IRM sagital que muestra meduloblastoma en el preoperatorio. B. El mismo paciente en el postoperatorio.

La denominación dada por Bailey y Cushing tuvo vigencia hasta 1983, que Rorke¹⁸ y Becker y Hinton¹⁹, simultáneamente, publicaron sus respectivos trabajos

demonstrando la similitud histológica entre los meduloblastomas y los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), la OMS en su clasificación de 1993² designa

como meduloblastoma a los tumores originados en el cerebelo y como PNET a los extracerebelosos.

En la actualidad, después de la publicación de Gilbertson en 1998³, se sabe que no es una enfermedad homogénea, especialmente en los niños menores, porque pueden originarse de diferentes células progenitoras, tener diferente composición genético-molecular, diferente historia natural y aun diferente respuesta terapéutica.

Por ello, desde los 80 comienzan a ensayarse diferentes protocolos con drogas oncolíticas, las cuales se indican como complemento de la cirugía y de la radioterapia y desde esa fecha se enfatiza en la necesidad del manejo multidisciplinario de estos enfermos, como lo demuestran los trabajos de Gerosa en 1981²⁰, de Allen en 1986²¹, y de Roger Packer en 1991 y 1999^{22,23}.

Con la quimioterapia se logró disminuir la dosis de irradiación, de 36 a 24 Gy en cráneo y raquis, conservándose la dosis total de 55 Gy, incluido el "Boost", en fosa posterior, porque Hershatter²⁴ demostró que la disminución de la dosis a ese nivel se acompaña de una alta incidencia de recidiva local.

En 1993 Duffner²⁵ publica su experiencia con quimioterapia, como primer tratamiento adyuvante en los niños menores de 3 años, con el objeto de postergar la radioterapia.

Desde la publicación de Roger Packer, en 1999²³, también se emplea universalmente la estadificación postquirúrgica en pacientes de *riesgo estándar*, cuando el resto tumoral es menor a 1,5-2 cm y no hay diseminación tumoral en el L.C.R., y de *alto riesgo* cuando el resto tumoral es mayor a 1,5-2 cm y hay diseminación en el L.C.R.; en este grupo también se incluyen a los niños menores de 3 años.

Ese mismo año, se asocia la mejor evolución de algunos casos, al tipo histológico "desmoplásico" o "nodular", cuando la nodularidad histológica es extensa⁴.

En los últimos años el Dr. Rutkowski²⁶, oncólogo alemán, ha logrado excelentes resultados solamente con quimioterapia sistémica en altas dosis y metotrexato intraventricular, especialmente en los meduloblastomas desmoplásicos. Logros que se traducen en una mejor función intelectual, en una mejor calidad vida y en una mejor sobrevida.

En este período también hubo avances técnicos importantes especialmente en el campo del diagnóstico por imágenes, con el advenimiento de la TAC y de la IRM, que han contribuido al diagnóstico precoz y preciso del tumor, lo cual ha permitido una correcta estadificación de la enfermedad y una cirugía más radical y con menos morbilidad.

A pesar de estos avances, un cuarto de los niños operados de meduloblastoma presentan el síndrome postoperatorio de fosa posterior o síndrome de mutismo cerebeloso, la mayoría de las veces al primer o segundo día del postoperatorio y con una duración variable, dejando como secuela dificultad del lenguaje, como lo atestigua una reciente publicación de Finlay et al⁶.

Con respecto a la hidrocefalia asociada a esta varie-

dad de tumor nosotros no somos partidarios de la derivación preoperatoria por los riesgos de hemorragia tumoral, hernia ascendente y siembra tumoral en el peritoneo. Preferimos colocar un drenaje ventricular externo durante la cirugía al que dejamos en el post operatorio, hasta normalizar la presión intracraneana, al séptimo día comenzamos a cerrar transitoriamente el drenaje para descartar o confirmar la necesidad de una derivación permanente con una TAC, teniendo en cuenta que entre el 25 y 30% de estos niños necesita una válvula de hidrocefalia permanente, criterio compartido por otros autores^{27,28}.

La estrategia de manejo de esta variedad de tumor, más frecuente en la infancia, es primero estadificar al tumor con la IRM de cráneo y raquis^{16,17}, fundamentalmente para saber si el tumor está diseminado o no. En caso de estarlo y existir hidrocefalia, se comienza con el tratamiento de ésta y luego los tratamientos coadyuvantes de quimioterapia sola o asociada a radioterapia craneoespinal, según sea menor de 3 años o no. Cuando el tumor se localiza sólo en fosa posterior se comienza con cirugía, la que tiene como objetivo la resección total siempre y cuando no afecte el tronco cerebral o los pares craneanos¹³, y en el postoperatorio se indicará quimioterapia sola o asociada a radioterapia craneoespinal si el niño es menor o mayor de 3 años cuyas dosis han sido descriptas en párrafos anteriores.

Concerniente a los protocolos de quimioterapia dependerán de si el niño es menor o mayor de 3 años, si es de riesgo estándar o de alto riesgo, siendo las drogas más empleadas la vincristina, el lomustine y el cisplatino^{16,17,22,29}.

Las diferentes modalidades terapéuticas que hemos descrito han permitido una mayor sobrevida en estos pacientes, pero simultáneamente se ha comprobado un alto índice de morbilidad causado por dichos tratamientos, que se observan en la niñez, la adolescencia y en la adultez, pudiendo afectar las funciones neurocognitivas, las endocrinas, las otológicas, la función pulmonar, el raquis e incluso ser causa de un segundo tumor maligno como son las leucemias^{6,22,23,29,30}.

FUTURO

La gran expectativa está cifrada en los adelantos de la biología molecular³¹, especialmente los modificadores biológicos que en su comienzo no reemplazarán a la quimioterapia pero jugarán un rol importante para hacer desaparecer o disminuir el resto de tumor y mejorar la sobrevida de estos pacientes³².

Los modificadores biológicos son de dos tipos, los que tienen como target las células tumorales, como son el ERBB2 y el PDGFR (receptores factor de crecimiento)^{3,33}, y los que tienen como objetivo modificar los tejidos vecinos al tumor, influyendo sobre la angiogénesis y los mecanismos inmunológicos.

Entre los agentes antiangiogénesis esta el Bevacizumab³⁴ y la quimioterapia metronómica, que consiste en la administración continua y a baja dosis de: ciclofosfamida, etopósido, temozolamida y talidomida³⁵.

CONCLUSIÓN

Los meduloblastomas representan el 20% de todos los tumores intracraneanos en los menores de 20 años.

La variedad desmoplástica representa entre el 5 y 25% de los casos y estaría asociada a un mejor pronóstico.

La extirpación total del tumor es importante para el pronóstico de vida.

Actualmente con los avances en las técnicas de imágenes, anestésicas, y quirúrgicas es posible lograr una extirpación completa del tumor en la mayoría de los casos con baja morbimortalidad.

El inicio del tratamiento adyuvante (radio y quimioterapia) debe ser lo más precoz posible.

Bibliografía

1. Young JL, Miller RW: Incidence of malignant tumors in US children. **J Pediatr**, 1975; 86: 254-8.
2. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: The new WHO classification of brain tumors. **Brain Pathol**. 1993; 3: 255-68.
3. Gilbertson RJ: Medulloblastoma: signaling a change in treatment. **Lancet Oncol**. 1998; 5: 209-18.
4. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, Brisigotti M, Carollo C, Burnelli R, Burger PC, Garre ML: Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. **J Neurosurg**, 1999; 91: 971-7.
5. Suresh TN, Santosh V, Yasha TC, Anandh B, Mohanty A, Indiradevi B, Sampath S, Shankar SK: Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant occurring in the very young clinicopathological and immunohistochemical study of four cases. **Child's Nerv Syst**, 2004, 20: 55-60.
6. Finlay JL, Erdreich-Epstein A, Packer RJ: Progress in the treatment of childhood brain tumors. **Pediatric Hematology and Oncology**, 2007; 24: 79-84.
7. Bailey P, Cushing H: Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood. **Acta Neurol Psychiatr**,
8. Russell DS, Rubinstein LJ: Pathology of tumor of the nervous system. London, Arnold, 1959.
9. Wanke R: Paliative descompresion with high mortality. **Arch Klin Chir**, 1934; 180: 428.
10. Lampe I, MacIntyre RS: Medulloblastoma of the cerebellum. **Arch. Neurol Psychiatr**, 1949, 62: 322-9.
11. Paterson E, Farr RF: Cerebellar medulloblastoma: Treatment by irradiation of the whole central nervous system. **Acta Radiol**, 1953; 39: 323-36.
12. Raimondi A, Tomita T: Medulloblastoma in childhood: comparative results of partial and total resection. **Child's Brain**, 1979; 5: 310-28.
13. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P: Effects of medulloblastoma resections on outcome in children. A report from the Children's Cancer Group. **Neurosurgery** 1996; 38: 26-71.
14. Hirsch JF, Renier D, Czernicow P, Benveniste L, Pierre-Kahn A: Medulloblastoma in childhood. Survival and functional result. **Acta Neurochir (Wien)**, 1979; 48: 1-15.
15. Liu AK, Marcus KJ, Kischl B, Grant PE, Poussaint TY, Rivkin MJ, et al: Changes in cerebral cortex of children treated for medulloblastoma. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, 2007; 68: 992-8.
16. Chang CH, Housepian EM, Herbet C Jr: An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. **Radiology**, 1969; 93: 1351-9.
17. Harisadis L, Chang CH: Medulloblastoma en children. A correlation between staging and results of treatment. En: **J Radiat Oncol Biol Phys**, 1977; 2: 833-41.
18. Rorke LB: The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. **J Neuropathol Exp Neurol** 1983; 42: 1-15.

ABSTRACT

We present a short history of the management of medulloblastomas, from the first description done by Bailey and Cushing in 1924 up to our days when treatment is multidisciplinary, involving neurosurgeons, neuropathologists, neuroradiologists, radiotherapists and, oncologists among others; and we also

El mutismo es una complicación observada en el 25% de los casos según la literatura internacional.

El tratamiento con metotrexato intraventricular en los niños menores de 3 años hasta el presente muestra resultados promisorios.

La radioterapia craneoespinal asociada a la quimioterapia continúan siendo el mejor tratamiento adyuvante.

A pesar de los avances terapéuticos descriptos el tratamiento de estos pacientes deja secuelas intelectuales, endocrinas, ortopédicas, odontológicas, otológicas y pulmonares.

El manejo multidisciplinario de estos enfermos es fundamental para el éxito terapéutico.

19. Becker LE, Hinton D: Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. **Hum Pathol**. 1983; 14: 538-50.
20. Gerosa MA, Di Stefano E, Olivi A, Carteri A: Multidisciplinary treatment of medulloblastoma: A 5-year experience with de SIOP trial. **Child's Brain**, 1981; 8: 107-18.
21. Allen J, Bloom J, Ertel I, Evans A, Hammond D, Jones H, et al: Brain tumors in children: current cooperative and institutional chemotherapy trials in newly diagnosed and recurrent disease. **Semin Oncol**, 1986; 13: 110-22.
22. Packer R, Sutton LN, Goldwein JW, Perilongo G, Bunin G, Ryan J, et al: Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. **J Neurosurg**, 1991; 74: 433-40.
23. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB: Medulloblastoma: Clinical and biologic aspects. **J Neurooncol** 1999; 1: 232-50.
24. Hershatter BW, Halperin EC, Cox EB: Medulloblastoma: The Duke University Medical Center experience. En: **J Radiat Oncol Biol Phys** 1986, 12: 1771-7.
25. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, et al: Post operative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. **N Engl J Med**. 1993; 328: 1725-31.
26. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al: Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. **N Engl J Med**. 2005; 352: 978-86.
27. Kumar V, Phipps K, Harkness W, Hayward RP: Ventriculo-peritoneal shunt requirement in children with posterior fossa tumours: An 11-year audit. **Br J Neurosurgery** 1996, 10: 467-70.
28. Papo I, Caruselli G, Luongo A: External ventricular drainage in the management of posterior fossa tumors in children and adolescents. **Neurosurgery**. 1982, 10: 13-5.
29. Kunschner LJ, Lang FF: Medulloblastoma. In: Youman Neurological Surgery. Saunders. 2004, Vol 1, Chapter 57, pp. 1031-1042.
30. Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, Radcliffe J, Bunin GR, D'Angio G, et al: A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-years results. **J Neurosurg** 1989; 70: 707-13.
31. Gilbertson RJ, Gajjar A: Molecular biology of medulloblastomas: will it ever make a difference to clinical management?. **J Neuro-oncol**. 2005; 75: 273-8
32. Warren KE: Molecularly targeted therapy for pediatric brain tumors. **J Neurooncol**, 2005; 75: 335-43.
33. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, Dalton J, Finkelstein D, Lau CC, et al: Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. **J Clin Oncol**. 2006; 24: 1924-31.
34. Kieran MW: Anti-angiogenesis therapy in pediatric neuro-oncology. **J Neurooncol**, 2005; 75: 327-34.
35. Bocci G, Francia G, Man S, Lawler J, Kerbel RS: Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2003; 100: 2917-22.

show the future steps based on the valuable contributions of genetics molecular biology.

Key words: Chemotherapy, Medulloblastoma, Primitive Neuroectodermic Tumor, Radical Surgery, Radiotherapy.