

# Meduloblastoma

Es un [tumor maligno](#), invasivo, altamente celular que se encuentra formando parte del grupo de [tumores embrionarios](#).

## Tipos

[Meduloblastoma de cerebelo](#) o [meduloblastoma cerebeloso](#) se trata de un [meduloblastoma](#) de la región [infratentorial](#)

[Meduloblastoma infratentorial](#).

[Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial](#) conocido como meduloblastoma supratentorial o neuroblastoma cerebral.

## Clasificación

[Meduloblastoma anaplásico](#)

Meduloblastoma de células gigantes

Meduloblastoma con nodularidad extensa

El diagnóstico de meduloblastoma probablemente abarca varias entidades distintas, que presentan distintas características genéticas, de transcripción, demográfico y clínico.

Se han caracterizado cuatro variantes moleculares mediante determinación de los perfiles de expresión genética que incluye el estudio de las aberraciones en la copia de ADN:

WNT (genes o red de proteínas implicadas en el cáncer y la embriogénesis).

SHH ("Sonic Hedgehog Homolog", gen inductivo de la formación de la zona ventral del tubo neural),

Grupo C

Grupo D (KCNA 1, gen de los canales de potasio), de los que el llamado grupo C (tumores con gen NPR-3 positivo, "Natriuretic Peptide Receptor C") presenta, al parecer, una tasa de supervivencia menor independientemente de la existencia o no de metástasis (Northcott y col., 2010).

Se han identificado nuevos marcadores candidatos para la afiliación en subgrupos (Dubuc y col., 2012).

## Etiología

Su origen se admite que sea en las [células neuroepiteliales](#) germinales del techo del [cuarto ventrículo](#).

La capa granular externa del cerebelo o las células del velo medular posterior se han postulado como sus loci originarios más característicos.

Entre sus características destaca una gran heterogeneidad, de forma que bajo el término "meduloblastoma" puede encuadrarse más de un tipo de tumor.

Aunque la mayoría son esporádicos, se ha asociado el [síndrome de Gorlin](#), [síndrome de Turcot](#), de [Li-Fraumeni](#), la [neurofibromatosis](#) y la [esclerosis tuberosa](#).

El fenotipo del síndrome de Turcot, por el contrario, responde a dos bases genéticas diferentes: una que implica mutaciones en APC en la que se dan CCR, adenomas colónicos y meduloblastomas, y otra relacionada con MLH1 y PMS2, con las mismas neoplasias colónicas y neoplasias gliales malignas.

#### *Disregulaciones de la ruta de señalización de WNT*

Se sugiere que la pérdida de la inhibición de la vía de WNT, debido al silenciamiento génico SFRP es un mecanismo adicional que puede contribuir a la señalización excesiva de WNT en esta enfermedad (Kongkham 2010).

*La desregulación genética y epigenética de PCDH10* ocurre en una porción significativa de los pacientes con meduloblastoma. Si no se expresa PCDH10 puede resultar en la pérdida de la inhibición de la migración celular, lo que contribuye a la progresión de meduloblastoma (Bertrand y col., 2011).

## **Etiopatogenia**

Existen 2 teorías:

- 1.-Derivan de la capa externa granular que migró desde el suelo del 4º ventrículo.
- 2.-Derivan de la matriz de células subependimarias

## **Anatomía Patológica**

El estudio anatomopatológico incluye además del análisis histológico, un protocolo de inmunohistoquímica.

Macroscópicamente, se localiza principalmente en el vermis cerebeloso en el apex del techo del 4º ventrículo (fastigium), responsable de la hidrocefalia obstructiva, mientras que en los adultos se sitúa en los hemisferio cerebelosos.

También se describen localizaciones más raras como en el ángulo pontocerebeloso (Cugati y col., 2011).

Con independencia de su localización inicial al igual que el resto de los tumores neuroectodérmicos primitivos, tiene gran tendencia a metastatizar en el eje craneoespinal (en el 30% de los casos la citología del LCR es positiva) y excepcionalmente fuera del SNC con preferencia por los huesos largos (5%).

Macroscopía: tumor infiltrante, de aspecto encefaloideo, que invade el cuarto ventrículo.

Microscopía: tumor altamente celular, hecho de células pequeñas, de escaso citoplasma y núcleo hipercromático, generalmente con abundantes mitosis. Microarquitectura: pseudoroseta

### **Clasificación anatomopatológica:**

Meduloblastoma clásico células redondas con núcleo oval o redondo e hipercromático.

El meduloblastoma desmoplásico: Variante con reticulina y colágeno abundante, suele ser más frecuente en el adulto.

La clasificación de Chang se utiliza para la estratificación del riesgo molecular.

### Genética

17q1, es un isocromosoma del brazo largo del cromosoma 17 que se aprecia en uno a dos tercios de los meduloblastomas aunque es común en otros tumores incluyendo leucemias.

Pérdida de material genético del brazo corto del cromosoma 17 donde se encuentra el supresor tumoral p53.

Subtipos histológicos.-

Medulomioblastoma

Meduloblastoma melanótico (Borcek y col., 2011).

Meduloblastoma de células gigantes: es una variante rara integrada por células con los núcleos redondos grandes.

### Inmunohistoquímica

Incluye tinciones con enolasa neuroespecífica, proteína gliofibrilar ácida (GFAP), sinaptofisina y medición del índice de proliferación celular con la tinción nuclear de Ki67.

Para su caracterización inmunohistoquímica completa se suelen estudiar también los siguientes parámetros: Bcl 2 (protooncogen "Bcell lymphoma 2", marcador de apoptosis), vimentina, reticulina, p53 (gen p53, proteína de 53 Kilodáltons que se halla en el brazo corto del cromosoma 17) y el llamado herceptest (test del "receptor del factor de crecimiento epidérmico humano").

El [factor de crecimiento endotelial vascular 1 \(VEGFR-1\)](#) y otros receptores de tirosina quinasa se sobreexpresa en la superficie de meduloblastoma, sugiriendo que el VEGFR-1 juega un papel en el desarrollo de meduloblastoma y podría ser un objetivo molecular para el tratamiento terapéutico.

Posterior a la confirmación anatomopatológica del tumor, se puede completar el estudio mediante análisis de LCR, obtenido mediante punción lumbar, y pruebas de neuroimagen del resto del eje craneoespinal (principalmente IRM).

Un 5 % presentan metástasis extraneurales ,algunas veces facilitado por la derivación del LCR (aunque es raro).

El meduloblastoma en la edad adulta es infrecuente pero no rara.

La incidencia europea anual (estandarizada a nivel mundial) es alrededor de 1.1 por millón en varones y 0.8 por millón en mujeres dentro de la población adulta (Peris-Bonet y col., 2006).

Existen algunas diferencias en las características de estos tumores entre la población pediátrica y adulta; en ésta última es más frecuente la localización hemisférica, presente en aproximadamente el 50% de los casos, y la variante histológica desmoplásica, así como también difieren en su evolución y pronóstico.

## Tratamiento

Las recomendaciones actuales sobre el manejo terapéutico de pacientes adultos con meduloblastomas se basan esencialmente en estudios retrospectivos en niños, tomando en cuenta 3 pilares fundamentales:

Ha de ser tratado de forma multidisciplinar, incluyendo cirugía (del proceso primario y/o de sus recidivas), radioterapia fraccionada, quimioterapia (que incluye el uso de agentes radiosensibilizantes), biomedicación y radiocirugía (Pérez-Espejo y col., 2011).

El papel de la cirugía radical es un factor crucial en la evolución de estos pacientes, debido a la mejor supervivencia en los pacientes con resección total del tumor y sin metástasis (Albright y col., 1996; Muzumdar y col., 2011).

La cirugía combinada (extirpación máxima posible) con radioterapia craneoespinal 35-40 Gy y 10- 15 Gy sobre lecho tumoral durante 6-7 semanas (son altamente radiosensibles). La dosis se reduce de un 20 a 25 % en niños.

En niños menores de 3 años debido a posibles efectos adversos de la radioterapia en el desarrollo del SNC se está probando con quimioterapia sin haberse obtenido por el momento resultados concluyentes.

Son moderadamente quimiosensibles y no existe un régimen estandarizado. CCNU y vincristina se reserva para las recurrencias.

Si el niño tiene más de 3 años de edad y si tras la intervención ya no quedan restos del tumor o sólo persiste una cantidad minúscula y no hay indicios de diseminación, se dice que existe un riesgo "promedio" de recidiva. Después de la cirugía, este tipo de paciente probablemente recibirá radioterapia.

Por su parte, si el enfermo es menor de tres años y no fue posible su extracción total o hubo extensión a otras partes del cerebro, existe una alta posibilidad de que el cáncer regrese. Esta situación se denomina de "riesgo precario". Después de la cirugía, probablemente recibirá radioterapia y quimioterapia.

Las secuelas del tratamiento puede ser muy debilitantes, especialmente en niños pequeños.

La inmunoterapia es un método de tratamiento atractivo para optimizar la focalización de las células tumorales sin dañar el cerebro vulnerable circundante que aún se está desarrollando en los niños. Comprender la relación entre el meduloblastoma y el sistema inmune es esencial para el desarrollo eficaz inmunológico (Sonabend y col., 2011).

## Complicaciones

La cirugía sigue siendo un pilar importante de la terapia aunque puede existir entre otras la

complicación de un mutismo cerebeloso (Akhaddar y col., 2008).

## Recidiva

Puede suceder muchos años después del tratamiento inicial <sup>1)</sup>, en el sitio del tumor primario o, por diseminación por vía del líquido cefalorraquídeo (LCR). Entre los sitios de recaída no contigua se puede contar la leptomeninges espinal, sitios intracraneales y LCR, en aislamiento o en cualquier combinación, y está relacionada de manera variable con la recaída en el sitio del tumor primario. Aproximadamente 60% de los pacientes con enfermedad localizada en el momento del diagnóstico presentarán algún componente de enfermedad diseminada durante la recaída, aún después de 36 Gy de radioterapia craneoespinal <sup>2)</sup>.

Se puede presentar una recaída de enfermedad extraneural, pero esto es poco frecuente (1% a 2% de las recaídas) y los informes dan cuenta de que se presentan principalmente en pacientes que fueron tratados con radioterapia solamente <sup>3)</sup>.

La recaída sistémica es poco común, pero puede ocurrir. En el momento de la recidiva, lo indicado para todos los tumores malignos y a veces, para lesiones más benignas, es una evaluación completa de la extensión de la recidiva. Puede ser necesario hacer una biopsia o una resección para confirmar la recaída, ya que otras entidades tales como un tumor secundario o la necrosis del cerebro relacionada con el tratamiento pueden no distinguirse clínicamente de una recidiva del tumor. La necesidad de intervención quirúrgica deberá individualizarse en base al tipo del tumor inicial, la duración entre el tratamiento inicial y la reaparición de la lesión y el cuadro clínico. Los pacientes con meduloblastoma recidivante que ya recibieron radiación y quimioterapia pueden ser aptos para recibir quimioterapia de rescate o irradiación estereotáctica, <sup>4)</sup> aunque el control de la enfermedad a largo plazo es poco frecuente <sup>5) 6) 7)</sup>.

Para pacientes seleccionados, principalmente lactantes y niños pequeños que fueron tratados en el momento del diagnóstico con quimioterapia sola y presentaron recidiva local, el control de enfermedades a largo plazo se puede obtener después de tratamiento adicional con quimioterapia de dosis alta más radioterapia local <sup>8)</sup>.

Se deberá considerar el ingreso en estudios de nuevos enfoques terapéuticos incluyendo la quimioterapia con dosis elevadas y el rescate autólogo de células madre en el momento de la recaída, después de administrarse radioterapia sola o radioterapia y quimioterapia <sup>9) 10) 11)</sup>.

## Pronóstico

La valoración pronóstica, no sólo debe incluir los factores clínicos (diseminación, resto tumoral, edad), sino también los parámetros biológicos (variante histológica, grado de anaplasia y extensión de la nodularidad) junto a parámetros moleculares y citogenéticos, aún en estudio y con un futuro muy prometedor en la valoración del pronóstico y tratamiento tumorales.

Englobar todos los meduloblastomas en el grupo IV de la OMS, parece en cierto modo injustificado.

El nuevo concepto es considerar el meduloblastoma no una entidad única, sino un grupo complejo de tumores biológicamente diferentes aunque con similitudes morfológicas, lo que conlleva la necesidad de individualizar el tratamiento para aumentar las tasas de supervivencia y reducir la toxicidad y morbilidad a largo plazo.

El pronóstico sigue siendo pobre por su tendencia a metastizar en el neuroeje siguiendo las vías del líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque ha mejorado significativamente gracias a los avances en los tratamientos multimodales (Jenkin y col., 1995; Nomura y col., 2009).

La metástasis sigue siendo uno de los factores pronósticos de mala evolución y generalmente está asociado con la recidiva tumoral (Lim y col., 2011).

El pronóstico empeora cuanto más jóvenes, en especial en menores de 4 años con lesiones diseminadas y en los que no se puede realizar una resección total.

La supervivencia a los 5 años es del 56 % y 43 % a los 10 años.

El pronóstico del meduloblastoma recurrente es pésimo, con una supervivencia media de menos de 1 año (Nygaard y col., 2011).

Definir factores pronósticos en el caso de adultos con meduloblastomas es un tema controvertido, basado en la heterogeneidad de los datos encontrados en los principales estudios realizados.

## Escalas

Escala del estado funcional de la Eastern Cooperative Oncology Group ([ECOG](#))

Sistema de [estadaje tumoral de Chang](#).

## Bibliografía

Akhaddar, A, A Belhachmi, A Elasri, O Boulahroud, N Okacha, B Elmostarshid, and M Boucetta. 2008. "[Cerebellar mutism after removal of a vermian medulloblastoma in an adult]." *Neuro-Chirurgie* 54 (4) (August): 548-550. doi:10.1016/j.neuchi.2008.02.058.

Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, and Stanley P (1996). Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38, 265-271.

Bertrand, Kelsey C, Stephen C Mack, Paul A Northcott, Livia Garzia, Adrian Dubuc, Stefan M Pfister, James T Rutka, William A Weiss, y Michael D Taylor. 2011. PCDH10 is a candidate tumour suppressor gene in medulloblastoma. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* (Mayo 20). doi:10.1007/s00381-011-1486-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597995>.

Borcek, Alp Ozgun, Emre Durdag, Hakan Emmez, Gokhan Kurt, y M Kemali Baykaner. 2011. «Myogenic and melanotic differentiated medulloblastoma: case report». *Turkish Neurosurgery* 21 (3): 438-442. doi:10.5137/1019-5149.JTN.2964-10.2.

Ciccarino, Pietro, Antonino Rotilio, Marta Rossetto, Renzo Manara, Enrico Orvieto, Franco Berti, Giuseppe Lombardi, Domenico d' Avella, Renato Scienza, and Alessandro Della Puppa. 2011. "Multifocal presentation of medulloblastoma in adulthood." *Journal of Neuro-Oncology* (November 10). doi:10.1007/s11060-011-0746-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071791>.

Cugati, Goutham, Manish Singh, Nigel Peter Symss, Anil Pande, Vasudevan Madabushi Chakravarthy,

and Ravi Ramamurthi. 2011. "Extra-axial cerebello pontine angle medulloblastoma: A rare site of tumor." *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology: Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology* 32 (2) (April): 123-124. doi:10.4103/0971-5851.89801.

Dubuc, Adrian M, A Sorana Morrissy, Nanne K Kloosterhof, Paul A Northcott, Emily P Y Yu, David Shih, John Peacock, et al. 2012. "Subgroup-specific Alternative Splicing in Medulloblastoma." *Acta Neuropathologica* (February 23). doi:10.1007/s00401-012-0959-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358458>.

Jenkin D, Greenberg M, Hoffman H, Hendrick B, Humphreys R, and Vatter A (1995). Brain tumors in children: long-term survival after radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31, 445-451.

Kessler LA, Dugan P, Concannon SP: Systemic Metastases of Medulloblastoma Promoted by Shunting. *Surg Neurol* 3: 147.52, 1975.

Kongkham, P N, P A Northcott, S E Croul, C A Smith, M D Taylor, y J T Rutka. 2010. The SFRP family of WNT inhibitors function as novel tumor suppressor genes epigenetically silenced in medulloblastoma. *Oncogene* (Marzo 8). doi:10.1038/onc.2010.32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20208569>.

Kunschner LJ, Lang FF : Medulloblastoma, In: Winn RH, ed. Youmans, Neurological Surgery. Philadelphia: Saunders, 2004:1031-1042

Lim, S-H, S A Choi, J Y Lee, K-C Wang, J H Phi, D-H Lee, S H Song, et al. 2011. «Therapeutic targeting of subdural medulloblastomas using human neural stem cells expressing carboxylesterase». *Cancer Gene Therapy* (Agosto 26). doi:10.1038/cgt.2011.52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21869821>.

Muzumdar, Dattatraya, Amit Deshpande, Ratnesh Kumar, Ankur Sharma, Naina Goel, Nitin Dange, Abhida Shah, and Atul Goel. 2011. "Medulloblastoma in childhood-King Edward Memorial hospital surgical experience and review: Comparative analysis of the case series of 365 patients." *Journal of Pediatric Neurosciences* 6 (Suppl 1) (October): S78-85. doi:10.4103/1817-1745.85717.

Nomura Y, Yasumoto S, Yanai F, Akiyoshi H, Inoue T, Nibu K, Tsugu H, Fukushima T, and Hirose S (2009). Survival and late effects on development of patients with infantile brain tumor. *Pediatr Int* 51, 337-341.

Northcott, P.A., Korshunov, A., Witt, H., et al.: Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J. Clin. Oncol.* 2010; Oct. 4(on line). DOI 10.1200/JCO.2009.27.4324

Nygaard, Randi, and Sanna-Maria Kivivuori. 2011. "Treatment for recurrent medulloblastoma with intrathecal liposomal cytarabine and systemic metronomic combination therapy." *Anti-Cancer Drugs* (December 12). doi:10.1097/CAD.0b013e32834ee315.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156796>.

Pérez-Espejo, M A, B M Tobarra-González, C J Piqueras-Pérez, J Sola-Pérez, A Torroba, A Sánchez-Salinas, J M Moraleda-Jiménez, et al. 2011. "[Radiosurgery as adjuvant treatment of a recurrent adult medulloblastoma. Ultra-early reponse.]." *Neurocirugia (Asturias, Spain)* 22 (6) (November): 554-557.

Peris-Bonet, R., Martinez-Garcia, C., Lacour, B., Petrovich, S., Giner-Ripoll, B., Navajas, A., et al.: Childhood central nervous system tumours-incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2064-2080.

Sonabend, Adam M, Alfred T Ogden, Lisa M Maier, David E Anderson, Peter Canoll, Jeffrey N Bruce, and Richard C E Anderson. 2011. "Medulloblasoma: challenges for effective immunotherapy." *Journal*

of Neuro-Oncology (December 16). doi:10.1007/s11060-011-0776-1.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173741>.

1)

Jenkin D, Greenberg M, Hoffman H, et al.: Brain tumors in children: long-term survival after radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (3): 445-51, 1995.

2) 3)

Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al.: Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 21 (8): 1581-91, 2003.

4)

Abe M, Tokumaru S, Tabuchi K, et al.: Stereotactic radiation therapy with chemotherapy in the management of recurrent medulloblastomas. *Pediatr Neurosurg* 42 (2): 81-8, 2006.

5)

Cangir A, van Eys J, Berry DH, et al.: Combination chemotherapy with MOPP in children with recurrent brain tumors. *Med Pediatr Oncol* 4 (3): 253-61, 1978.

6)

Friedman HS, Oakes WJ: The chemotherapy of posterior fossa tumors in childhood. *J Neurooncol* 5 (3): 217-29, 1987.

7)

Needle MN, Molloy PT, Geyer JR, et al.: Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 29 (1): 28-32, 1997.

8)

Ridola V, Grill J, Doz F, et al.: High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. *Cancer* 110 (1): 156-63, 2007.

9)

Gaynon PS, Ettinger LJ, Baum ES, et al.: Carboplatin in childhood brain tumors. A Children's Cancer Study Group Phase II trial. *Cancer* 66 (12): 2465-9, 1990.

10)

Gentet JC, Doz F, Bouffet E, et al.: Carboplatin and VP 16 in medulloblastoma: a phase II Study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Med Pediatr Oncol* 23 (5): 422-7, 1994.

11)

Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, et al.: High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 16 (1): 222-8, 1998.

From:

<http://www.neurocirugiacontemporanea.com/> - **Neurocirugía Contemporánea**  
**ISSN 1988-2661**

Permanent link:

<http://www.neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=meduloblastoma>

Last update: **2019/09/26 22:22**

