



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

# **MANEJO Y ACTUALIZACIÓN EN MEDULOBLASTOMA PEDIÁTRICO. SERIE DE CASOS.**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

AUTORA: María de Celis Rodríguez

TUTORA: Estefanía Utiel Monsálvez

COTUTOR: Carlos A. Rodríguez Arias

Curso 2021- 2022



**ÍNDICE**

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
• <b>DEFINICIÓN</b> .....	<b>4</b>
• <b>HISTORIA</b> .....	<b>4</b>
• <b>EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA</b> .....	<b>5</b>
• <b>CLASIFICACIÓN</b> .....	<b>5</b>
• <b>ETIOLOGÍA</b> .....	<b>6</b>
• <b>CLÍNICA</b> .....	<b>6</b>
• <b>DIAGNÓSTICO</b> .....	<b>7</b>
• <b>ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO</b> .....	<b>9</b>
• <b>TRATAMIENTO</b> .....	<b>10</b>
• <b>ESTADIFICACIÓN</b> .....	<b>12</b>
• <b>PRONÓSTICO</b> .....	<b>12</b>
<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>13</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>14</b>
• <b>ANÁLISIS DESCRIPTIVO</b> .....	<b>14</b>
• <b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>16</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>21</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>23</b>

## **RESUMEN**

**Introducción:** El meduloblastoma es el tumor sólido **maligno** del SNC más común en la edad pediátrica, aunque puede aparecer con menor frecuencia en adultos. Suele asentar en la fosa posterior y debutar con clínica de hipertensión intracraneal. Es un tumor agresivo y se clasifica en función de su histología y más recientemente, por los diferentes subgrupos moleculares (WNT, SHH, grupo 3 y 4), ambos implicados en el pronóstico de los pacientes. La resonancia magnética permite una detección precoz. El tratamiento consiste en cirugía, quimioterapia y radioterapia. Gracias al manejo multidisciplinario se ha conseguido mejorar la supervivencia.

**Materiales y métodos:** Se trata de un estudio de casos observacional, retrospectivo y descriptivo con un tamaño muestral de veinte pacientes de entre dos y catorce años diagnosticados de meduloblastoma e intervenidos por el servicio de Neurocirugía del HCUV en un período de 5 años. Como grupo control se utilizaron los datos descritos en la literatura. Se recogieron distintas variables (edad, sexo, clínica, características del tumor, necesidad de derivación ventrículo-peritoneal, tratamiento adyuvante, recaída y supervivencia), y se realizó un análisis estadístico (curva ROC, correlación de *Spearman* y chi-cuadrado) considerando como significativo una "p" mayor o igual a 0,05.

**Resultados:** se trata de una enfermedad que afecta principalmente al vermis cerebeloso (70%), con predominancia por el sexo masculino (55%) y con una media de presentación de 7,45 años. La mayoría de los pacientes debutaron con clínica de hipertensión intracraneal y el 50% presentaba metástasis al diagnóstico. La correlación de *Spearman* mostró una relación inversamente proporcional entre el volumen residual tras la cirugía y la supervivencia (- 0,587). La curva ROC entre estas dos variables no demostró relación significativa (AUC: 0,7619).

**Discusión y Conclusiones:** se trata de un tumor agresivo en el que variables como el volumen residual tras la cirugía son importantes en el pronóstico. El estudio histológico y en especial los subgrupos moleculares constituyen marcadores que ayudarán a distinguir una mayor supervivencia con el desarrollo de dianas específicas en los próximos años.

**Palabras clave:** meduloblastoma, pediátrica, supervivencia, WNT, SHH, grupo 3 y 4.

## **INTRODUCCIÓN**

- **Definición**

El meduloblastoma es el tumor sólido maligno del SNC más frecuente de la edad pediátrica, presenta un origen neuroectodérmico y se localiza a nivel infratentorial. La mayoría asienta en el vermis cerebeloso con expansión hacia el cuarto ventrículo [1]. Invade por contigüidad los tejidos vecinos, pudiendo diseminar por siembras en el espacio subaracnoideo [2], siendo el tumor cerebral con mayor frecuencia de diseminación extraneural (principalmente médula ósea seguida de ganglios linfáticos), aunque es infrecuente. La Organización Mundial de la Salud le ha asignado el grado IV [3,4] de malignidad y se encuentra incluido dentro del grupo de tumores embrionarios.

Ocurre con mayor prevalencia en varones en la primera década de la vida aunque puede aparecer en adultos con menor frecuencia (en este caso nos centraremos en el de la edad pediátrica). Su forma de presentación es la típica de cualquier lesión ocupante de espacio con cefalea, náuseas, vómitos, irritabilidad,...síntomas derivados del aumento de la presión intracraneal pero también presenta síntomas que guardan relación con la localización del tumor como son la ataxia, espasticidad o marcha inestable [3].

Gracias a los avances en medicina, se ha constatado una gran mejora en las tasas de supervivencia del meduloblastoma a los 5 años, yendo desde un 2-30% en la década de los 70 a un 50-85% en la actualidad [3].

- **Historia**

Originariamente se identificó como glioma del cerebelo hasta que Bailey y Cushing en 1925 observasen que presentaban unos marcadores histológicos distintos a estos y lo denominaran meduloblastoma por su localización intracerebelosa central [3,10].

A diferencia de otros tumores como el astrocitoma o el oligodendroglioma cuya célula madre original se conoce, en este caso la célula progenitora no se ha identificado por el momento. Parece plausible que el origen del tumor sean algunas células madre preexistentes en la capa granular externa del cerebelo [7].

- **Epidemiología e incidencia**

Supone entre el 20 y el 25% de todos los tumores del SNC en países desarrollados frente a una incidencia en países en vías de desarrollo que varía entre 6.1 y 49.9%. Esta diferencia parece ser debida a distintos factores destacando entre ellos la falta de equipos multidisciplinares lo que también implica un peor pronóstico [6].

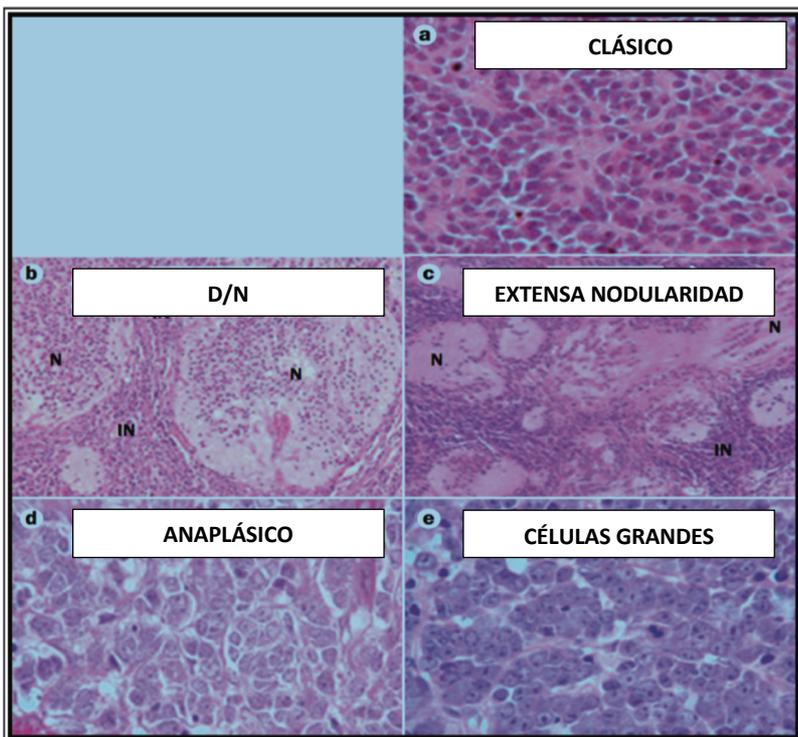
El pico de incidencia se da en torno a los 5 años [2,7] y existe una predilección por el sexo masculino [3,11].

- **Clasificación**

El meduloblastoma clásicamente ha sido clasificado por la OMS según su histología en [5–7]:

1. Clásico: más frecuente.
2. Desmoplásico/nodular (D/N): más común en niños y adultos jóvenes. Presenta tendencia a la localización hemisférica.
3. Con extensa nodularidad, manifiesta diferenciación neuronal. Pronóstico favorable, exclusivo de la infancia.
4. Anaplásico: con un grado de atipia más pronunciado.
5. De células grandes: muestra coincidencias citológicas con el tipo anaplásico.

Siendo los dos últimos los de peor pronóstico. El reconocimiento de su histología previo al inicio del tratamiento es crucial.



**Figura 1:** Variantes histológicas del meduloblastoma.  
 A) Meduloblastoma clásico.  
 B) Desmoplásico/Nodular meduloblastoma.  
 C) Tejido con extensa nodularidad.  
 D) Meduloblastoma anaplásico.  
 E) Meduloblastoma de células grandes que característicamente son monomórficas con núcleos grandes y prominentes nucléolos. Tomado de Mushtaq et al. - 2020 - Childhood Medulloblastoma.

Sin embargo, en los últimos años, se ha llevado a cabo una categorización molecular del meduloblastoma en 4 subgrupos que lo han convertido en una enfermedad heterogénea pues cada uno de ellos presenta unas características biológicas y clínicas diferentes [4–6,8]:

- **Grupo *Wingless* (WNT):** menos común de todos pero el mejor estudiado. La supervivencia de este grupo es >90% siendo el subtipo con mejor pronóstico. Se caracteriza por un acúmulo de  $\beta$ -catenina en más del 90% de los tumores y suele correlacionarse con la delección de una copia del cromosoma 6. A diferencia de los otros subgrupos, hay predilección por el género femenino.
- **Grupo *Sonic-Hedgehog* (SHH):** constituye el 30% de los meduloblastomas. La supervivencia es del 75% salvo si presenta mutación de p53, comúnmente asociado al síndrome de Li-Fraumeni, donde el pronóstico es muy malo [9] y generalmente presentan una recurrencia más temprana [4–6,8].
- **Grupo 3:** representa el 25% y es de peor pronóstico. La gran mayoría presenta enfermedad metastásica en el diagnóstico. Se asocia con frecuencia a la amplificación myc.
- **Grupo 4:** es el más común de todos (35%) y en él destacan alteraciones en el cromosoma 17.

Estos nuevos subgrupos tienen importantes implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas.

- **Etiología**

Se desconoce la causa exacta del meduloblastoma, aunque se ha visto que guarda relación con diferentes síndromes como el carcinoma de células basales (síndrome de Gorlin), ataxia telangiectásica, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Turcot, la presencia de cromosomas extras en los grupos 6-12 y 4-5, anemia de Fanconi,... [2,3,6].

- **Clínica**

El reconocer sus signos y síntomas es uno de los principales pasos en el manejo del meduloblastoma. La forma de presentación clínica más frecuente es la derivada del aumento de la presión intracraneal por la hidrocefalia secundaria al bloqueo del acueducto de Silvio, dando lugar a cefalea, vómitos, papiledema, irritabilidad, diplopía, nistagmus y en caso de lactantes, aumento del perímetro cefálico [3]. La cefalea suele

ser el primer síntoma presentándose típicamente por la mañana y empeorando con el decúbito supino. Estos síntomas pueden durar semanas pero generalmente menos de 3 meses, reflejando la agresividad de este tumor.

La hidrocefalia si comprime el troncoencéfalo dorsal podría provocar un síndrome de Parinaud, parálisis de la mirada vertical y pupilas reactivas a la acomodación pero no a la luz. La parálisis del nervio abducens es muy frecuente [3].

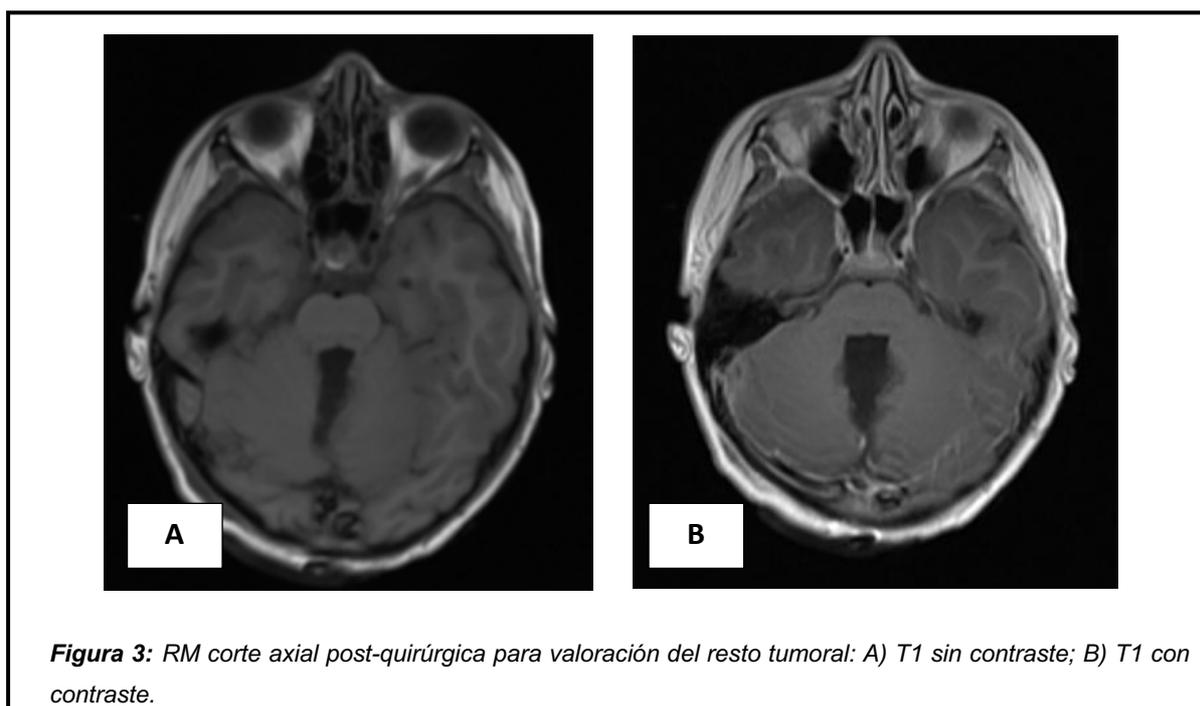
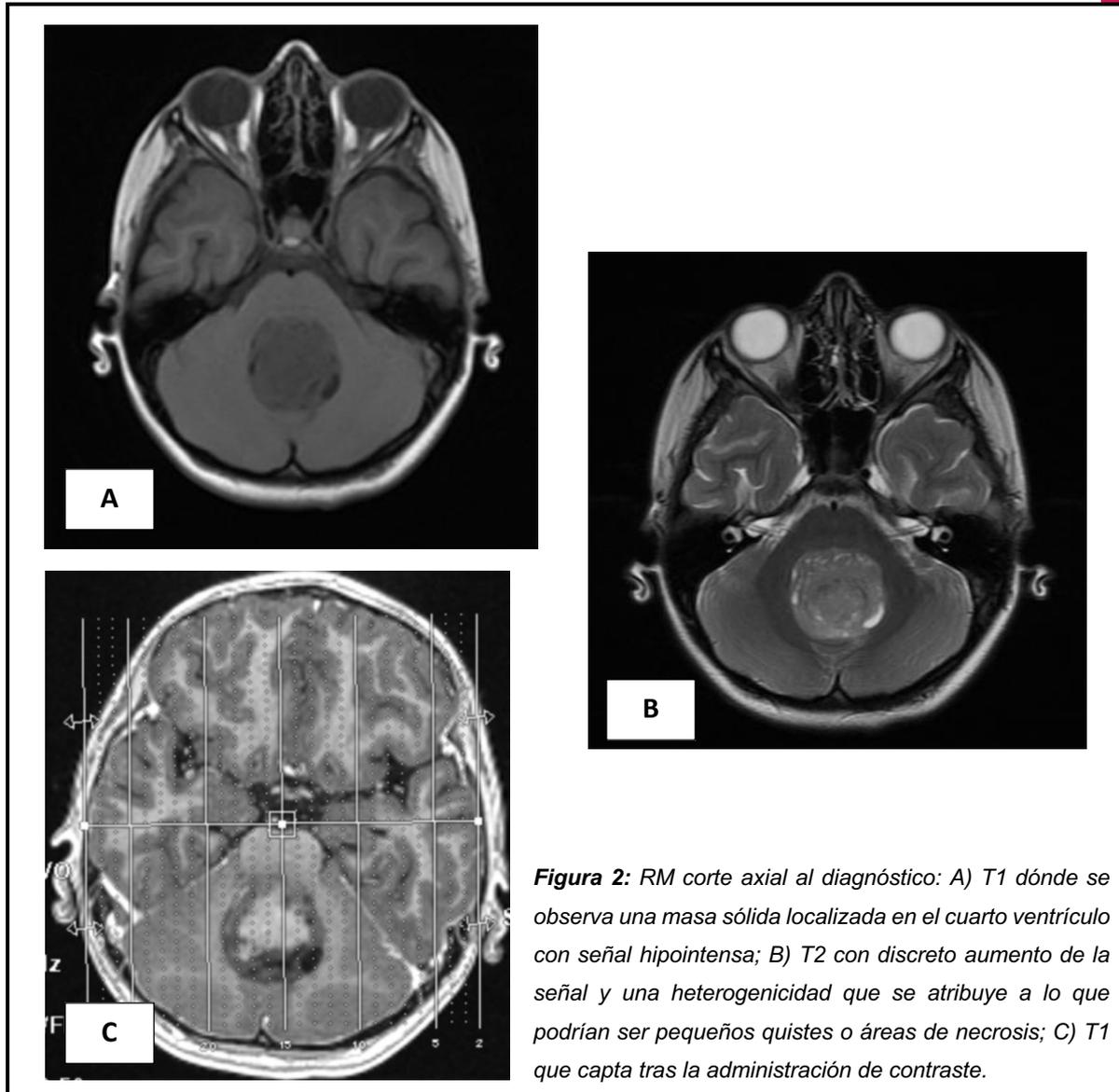
Por otro lado, pueden aparecer síntomas que guardan relación con su localización en el vermis provocando ataxia, generalmente asociada a espasticidad, y marcha inestable.

Si la enfermedad está muy avanzada, el meduloblastoma diseminará al canal espinal dando síntomas de compresión medular o bien, a los hemisferios cerebrales produciendo crisis convulsivas [3].

- **Diagnóstico**

La resonancia magnética (RM) constituye la mejor herramienta diagnóstica, al igual que en cualquier otro tumor cerebral, pero si no estuviera disponible se podría recurrir a la tomografía computarizada (TC) [6]. Dado que en el momento del diagnóstico en hasta un 30% de los pacientes el tumor podría haber diseminado a través del espacio subaracnoideo, el estudio se debe completar con una RM espinal y el análisis del líquido cefalorraquídeo [3,4].

La RM nos va a aportar no solo datos de su localización, sino también la relación con estructuras adyacentes así como caracterización y extensión. Nos encontraremos con una masa cerebelosa, vermiana o hemisférica y que a menudo comprime el cuarto ventrículo. Es hipointensa en las imágenes potenciadas en T1 y tiene señal hipointensa en T2. El tumor es predominantemente homogéneo, con poco componente necrótico, hemorrágico o cálcico. El realce suele ser homogéneo con contraste de gadolinio, aunque no es una constante, dado que también se describe realce escaso y heterogéneo tras la administración del mismo.[3,4,12]



No existe una clara correlación por el momento entre las características radiológicas y la variante histológica aunque hay cierta tendencia en la variante WNT a asentarse en el ángulo pontocerebeloso mientras que la variante SHH suele aparecer en los hemisferios cerebelosos y los grupos 3 y 4 en la línea media ocupando el cuarto ventrículo [6,12].

Los principales diagnósticos diferenciales son con otras masas en la fosa posterior en la edad pediátrica, principalmente el astrocitoma pilocítico y el ependimoma (presenta típicamente calcificaciones). Estos ocupan con mayor frecuencia el ángulo pontocerebeloso y cisternas adyacentes. Otra diferencia sería la disminución del coeficiente de difusión aparente (ADC) en las imágenes de resonancia magnética indicativos de alta celularidad y que son característicos del meduloblastoma pero no de los ependimomas ni del astrocitoma pilocítico [3,4].

- **Estratificación del riesgo**

Se consideran de alto riesgo aquellos pacientes que presentan [2,3,6]:

- Edad < 3 años
- Diseminación leptomeningea (M1)
- Masa residual tras cirugía >1.5 cc

Por otro lado, se consideran como riesgo estándar aquellos que presentan [2,3,6,8]:

- Edad entre 3-5 años
- Sin diseminación (M0)
- Resección quirúrgica total del tumor o con una masa residual <1.5 cc

La importancia de conocer el riesgo de cada paciente radica en que dependiendo de a qué grupo pertenezcan, el tratamiento posterior a la cirugía será más o menos intensivo.

En 2016, a esta clasificación basada en la clínica, se le añadieron los distintos subgrupos moleculares y se consideró que aquellos con riesgo muy alto tenían una supervivencia a los 5 años menor al 50% mientras que en los de bajo riesgo era superior al 90% [13].

**Tabla 1:** Estratificación del riesgo en función de los distintos subgrupos moleculares. Modificado de Mushtaq et al. - 2020 - Childhood Medulloblastoma.

RIESGO	SUBTIPO MOLECULAR
<b>BAJO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo Wnt</li> <li>• Grupo 4 no metastásico con delección en el cromosoma 11 o ganancia en el 17</li> </ul>
<b>MEDIO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo SHH sin MYC</li> <li>• SHH (con mutación p53 wild type)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grupo 3 no metastásico</li> <li>○ Grupo 4 no metastásico</li> <li>○ Sin pérdida del cromosoma 11</li> </ul> </li> </ul>
<b>ALTO</b>	Enfermedad metastásica con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SHH ó</li> <li>• Grupo 4 variante molecular ó</li> <li>• MYC amplificado SHH</li> </ul>
<b>MUY ALTO</b>	Enfermedad metastásica con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 3 ó</li> <li>• SHH con p53 mutado</li> </ul>

#### • Tratamiento

Los tumores cerebrales son tras las leucemias el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica. Sin embargo, el manejo de tumores cerebrales como el meduloblastoma requiere un abordaje multidisciplinario y complejo en el que participan neurocirujanos pediátricos, neurorradiólogos, neuropatólogos, neurooncólogos pediátricos, endocrinos, fisioterapeutas y un equipo de rehabilitación. Todo este equipo de profesionales son fundamentales para conseguir el éxito terapéutico [7,8,14].

El meduloblastoma se suele presentar con signos de hipertensión intracraneal que requieren un rápido manejo por el riesgo de enclavamiento [7]. Para ello, el paciente entrará en quirófano o, si no es posible, se le hará antes un procedimiento de derivación del LCR (drenaje ventricular externo y/o ventriculostomía) [6]. Si a pesar de estas medidas, tras la cirugía no revierte la hidrocefalia pensaremos en hacer una derivación ventriculoperitoneal (DVP). Esto último, hay que tener en cuenta que puede producir la diseminación de las células neoplásicas al peritoneo, lo que aunque condicione un pronóstico desfavorable no parece influir en la supervivencia final [2]. El uso de dexametasona antes de la operación además ayudará a reducir el edema cerebral.

Los pilares del tratamiento del meduloblastoma son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia[3,8]. La combinación de los 3 ha hecho subir de manera espectacular la esperanza de vida de estos enfermos [7].

- Cirugía: primordial y directamente relacionado con el pronóstico del paciente. Es el primer paso a realizar en aquellos que presenten el tumor localizado en la fosa posterior. El objetivo es la reducción máxima del tumor sin ocasionar secuelas importantes para la vida [6,15].

Tras la cirugía, es necesario clasificar a los pacientes en función del riesgo de recaída para abordar un plan terapéutico específico para cada uno de ellos.

- Radioterapia: se trata de un tumor radiosensible. Los campos a radiar son cráneo, neuroeje completo (medula espinal) y fosa posterior. Con los actuales protocolos de radioterapia (acelerador lineal), en dosis de 30-35 Gy, los índices de supervivencia a los cinco años han subido hasta un 70% [7]. Se debe comenzar cuanto antes tras la cirugía, no más tarde de 6 semanas es la recomendación que la Sociedad Pediátrica Oncológica sugiere por aumentar el riesgo de recidiva [6].
- Quimioterapia: es activa en pacientes con meduloblastomas recurrentes o metastásicos. Además, gracias a estudios aleatorios prospectivos se ha visto que la administración de quimioterapia adyuvante durante la radioterapia y después de la misma, puede mejorar la supervivencia general para el subconjunto de niños con meduloblastoma que tiene factores pronósticos menos favorables. Se emplean fármacos como cisplatino, lomustina, ciclofosamida y vincristina [6]. En los niños menores de 3 años, al ser especialmente susceptibles a los efectos adversos de la radioterapia [3], la quimioterapia permite el retraso en su administración o incluso elimina su necesidad [2,16]. De hecho, en un ensayo clínico realizado a 92 niños se observó que la mayoría de los que presentaban la variante D/N y que únicamente recibieron quimioterapia como tratamiento adyuvante se curaban, sin necesidad de recibir radioterapia con preservación del coeficiente intelectual y la memoria [17]. Será por lo tanto importante individualizar en cada caso.

A pesar de la mejora en la supervivencia con el tratamiento adyuvante, muchos pacientes desarrollan secuelas años más tarde entre las que destacan la afectación neurológica (sordera, tinnitus, cataratas,...) y el deterioro en el funcionamiento psicosocial [18,19].

- **Estadificación**

Se basa en la clasificación propuesta por Chang [2,13]:

Estadio	Definición
<b>Tumor</b>	
T1	Tumor de <3 cm. de diámetro y limitada a la porción media del vermis, el techo del cuarto ventrículo y menos frecuente los hemisferios cerebelosos
T2	Tumor de > de 3 cm. de diámetro, invadiendo una estructura adyacente o parcialmente llenando el cuarto ventrículo
T3	Se divide en T3a y T3b
T3a	Tumor que invade dos estructuras adyacentes o que llenan completamente el cuarto ventrículo con extensión hacia el acueducto de Silvio, foramen de Magendie o el foramen de Luscka, produciendo hidrocefalia acentuada
T3b	Tumor que se origina del piso del cuarto ventrículo o del puente y que llena el cuarto ventrículo
T4	Tumor que se extiende a través del acueducto de Silvio para involucrar el tercer ventrículo o que se extiende a la porción superior del cordón cervical
<b>Metástasis</b>	
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematológica
M1	Células tumorales microscópicas en el líquido cefalorraquídeo
M2	Siembras nodulares presentes en el espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos tercero o laterales
M3	Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo espinal
M4	Metástasis fuera del neuroeje

**Figura 4:** Sistema de estadificación de Chang para meduloblastoma. (Rivera, Luna-2007-Meduloblastoma en pediatría. Pronóstico y tratamiento).

- **Pronóstico**

Gracias a las nuevas armas terapéuticas, ha cambiado favorablemente, aunque sigue siendo un tumor de alto potencial de malignidad: ha ascendido desde una supervivencia del 30% a los cinco años a un 50-70% en el año 2000 [7]. No obstante, viene precedido por diferentes factores de riesgo siendo los más importantes [1-4,6].

**Tabla 2:** Factores de riesgo implicados en el pronóstico..

<b>Edad del paciente</b>	< 3 años
<b>En el momento del diagnóstico</b>	Presencia de metástasis
<b>Tumor residual tras cirugía</b>	>1.5 cc
<b>Localización</b>	Fuera fosa posterior
<b>Histología</b>	Anaplásico o de células grandes

Además, se está viendo que en los resultados también intervienen las características moleculares del tumor siendo de mejor pronóstico aquellos que presentan activación de la vía WNT frente a los de la vía SHH con mutaciones en p53 que serían los de peor pronóstico, tal y como comentamos antes [6,20,21].

## **HIPOTESIS**

Dado que el volumen tumoral y su resección condicionan la respuesta terapéutica tras la cirugía, una resección total objetivada por neuroimagen debería aumentar la supervivencia.

## **OBJETIVOS**

1. Identificar factores de riesgo de la enfermedad y características epidemiológicas de la población a estudio.
2. Cuantificar mediante RM la localización y el volumen tumoral prequirúrgico.
3. Determinar mediante RM postquirúrgica el grado de resección tumoral realizado.
4. Valorar la relación entre la resección tumoral y la supervivencia.
5. Comparar nuestra serie de casos de meduloblastoma con la literatura actualizada en relación a las variables que se estudian.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio tipo serie de casos observacional retrospectivo y descriptivo. El tamaño muestral son veinte pacientes de entre dos y catorce años diagnosticados de meduloblastoma e intervenidos por el servicio de Neurocirugía del HCUV entre septiembre de 2016 y septiembre de 2021. (Anexo 1)

Los criterios de inclusión son pacientes menores de 14 años con diagnóstico anatomopatológico de meduloblastoma tratados en el HCUV por el servicio de Neurocirugía y seguidos durante 5 años por el mismo, en conjunto con la unidad de oncohematología.

Los criterios de exclusión son aquellos pacientes diagnosticados de meduloblastoma y operados en el HCUV pero que no realizaron el tratamiento adyuvante en nuestro centro.

Como grupo control se emplearon los datos recogidos en la literatura

Se determinó el sexo, la edad, el síntoma de inicio, la localización tumoral, presencia o no de metástasis en el neuroeje, volumen tumoral previo a la intervención quirúrgica,

anatomía patológica, volumen residual tras cirugía, necesidad de DVP, si precisó de tratamiento adyuvante, si tuvo recaída y supervivencia a los 5 años.

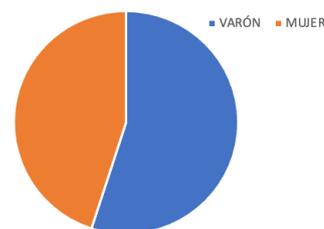
El análisis estadístico se realizó mediante soporte informático SSPS Statistics, realizando una curva ROC, calculando el coeficiente de correlación de Spearman y Chi cuadrado entre todas las variables cualitativas. Se consideró que existe asociación al obtener un p valor igual o  $<0,05$ , que es la magnitud del error en caso de que aceptemos la hipótesis, es decir, el grado de error que estamos dispuestos a aceptar para dar como válida nuestra conclusión (5%). Para las figuras que aparecen en el análisis descriptivo se empleó el programa de Excel.

La recogida de los datos no ha supuesto ningún cambio en el manejo de dichos pacientes, al ser un estudio observacional. Todos los pacientes del estudio fueron anonimizados y los datos que se incluyeron fueron los estrictamente necesarios para que fuesen tratados con absoluta confidencialidad.

## **RESULTADOS**

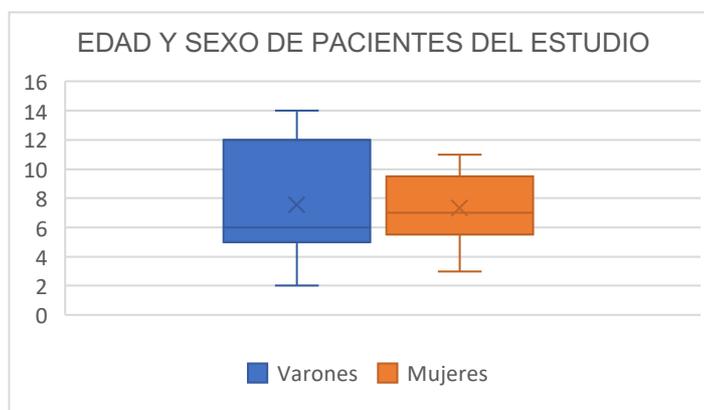
- **Análisis descriptivo**

En el período analizado se diagnosticaron 20 pacientes con meduloblastoma con una media de edad al diagnóstico de 7,45 años con una desviación estándar de 3,31 años y una mediana de 7 años. La edad mínima fueron 2 años y la máxima 14 años.



**Figura 5:** Distribución del sexo en el estudio.

En relación al sexo, hay ligera predominancia masculina con 11 pacientes varones (55%) con respecto a las 9 mujeres (45%). (Figura 5).



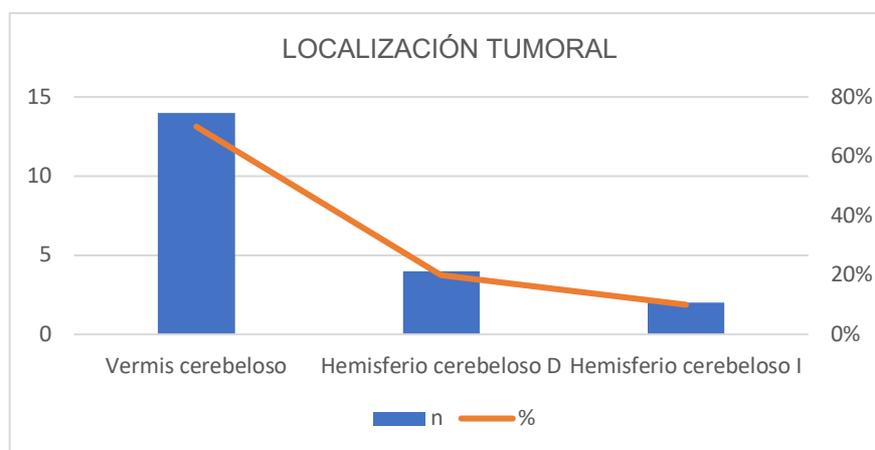
**Figura 6:** Relación edad-sexo de los pacientes del estudio: en las mujeres observamos una media de edad de 7,33 años y una mediana de 7 mientras que los varones presentan una distribución de edades más

dispersa, con una media de 7,55 años y una mediana de 6, es decir, un año por debajo que la de las mujeres.

La clínica más frecuente de presentación fueron los síntomas de hipertensión intracraneal (60%), no obstante, un 40% inició con síndrome cerebeloso relacionado con la localización del tumor.

La mitad de los pacientes presentaron metástasis en el neuroeje.

En cuanto a la localización tumoral de los 20 pacientes: la más frecuente fue en el vermis cerebeloso (70%), seguido del hemisferio cerebeloso derecho (20%) y un 10% en el hemisferio cerebeloso izquierdo.



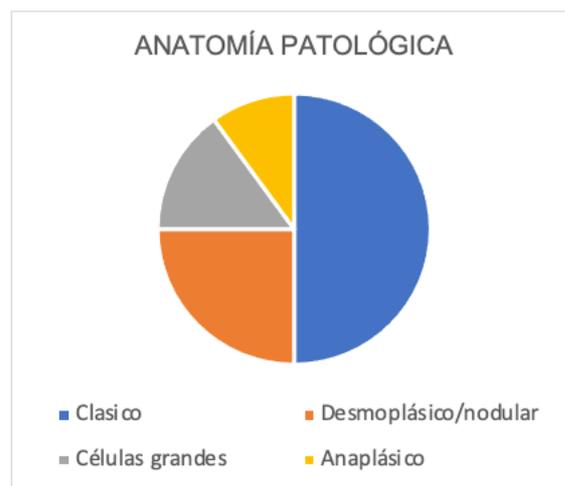
**Figura 7:** Localización tumoral de los pacientes del estudio.

En cuanto al volumen tumoral antes de la intervención quirúrgica en estos pacientes, se comprendía entre 17 y 38 cc, con una media de 26,06 cc y una mediana de 27 cc.

Subtipo histológico: el más frecuente fue el meduloblastoma clásico (50%), seguido del meduloblastoma desmoplásico/nodular (25%), 15% de células grandes y 10% anaplásico.

El volumen residual tras la intervención se consiguió que fuera menor de 1,5 cc en el 75% de los casos (15/20).

Siete pacientes (35%) precisaron colocación de derivación ventricular externa o válvula de derivación ventrículo-peritoneal previa a la exéresis quirúrgica por hidrocefalia secundaria al tumor.



**Figura 8:** Subtipos histológicos de los pacientes del estudio.

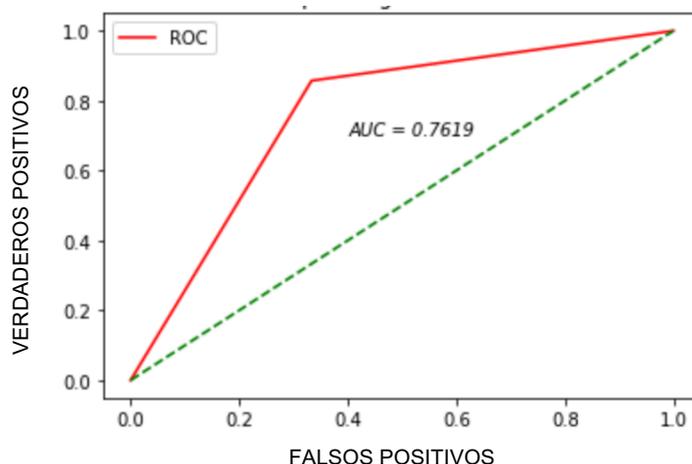
A todos los pacientes se les dió tratamiento adyuvante (100%).

Durante el seguimiento, 7 pacientes recayeron (35%): 2 de ellos a los 5 años del tratamiento, 2 a los 3 años, 2 a los 2 años y uno de ellos al año del tratamiento.

La supervivencia a los 5 años en este grupo de pacientes fue del 70%.

- **Análisis estadístico**

Se realizó una **curva ROC** entre el volumen residual postquirúrgico y la supervivencia obteniendo un área bajo la curva (AUC) de 0,7619. Por lo tanto, podemos decir que un test que emplease el volumen residual <1,5 cc como predictor de la supervivencia no tendría una alta exactitud por ser <0,9. [22]



**Figura 9:** Curva ROC entre el volumen residual postquirúrgico y la supervivencia (IBM SSPS Statistics)

Por otro lado, se realizó un índice de **correlación de Spearman** entre la supervivencia y el volumen residual postquirúrgico con un resultado de -0,587 por lo que son inversamente proporcionales, a mayor volumen residual postquirúrgico menor será la supervivencia. Además, si nos fijamos en la significación (0,006), al ser menor de 0,05 nos indica que la correlación que se ha establecido es muy probablemente cierta.

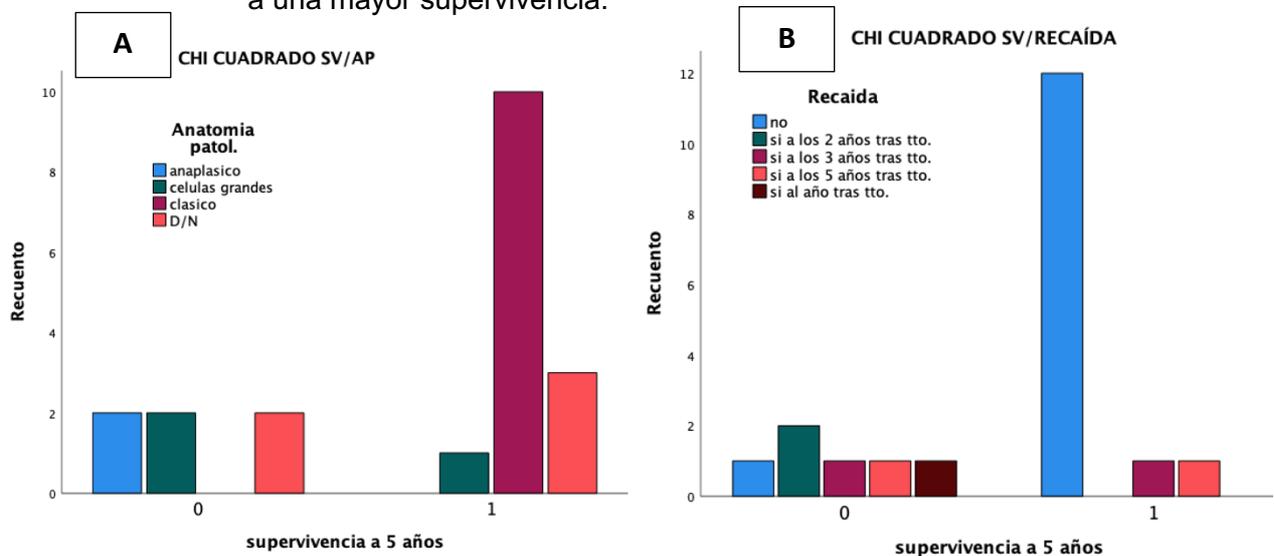
			Volumen residual postqx (cc)	supervivencia a 5 años
Rho de Spearman	Volumen residual postqx (cc)	Coefficiente de correlación	1,000	-,587**
		Sig. (bilateral)	.	,006
		N	20	20
	supervivencia a 5 años	Coefficiente de correlación	-,587**	1,000
		Sig. (bilateral)	,006	.
		N	20	20

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Figura 10:** Correlación de Spearman entre la supervivencia y el volumen residual postquirúrgico (IBM SSPS Statistics)

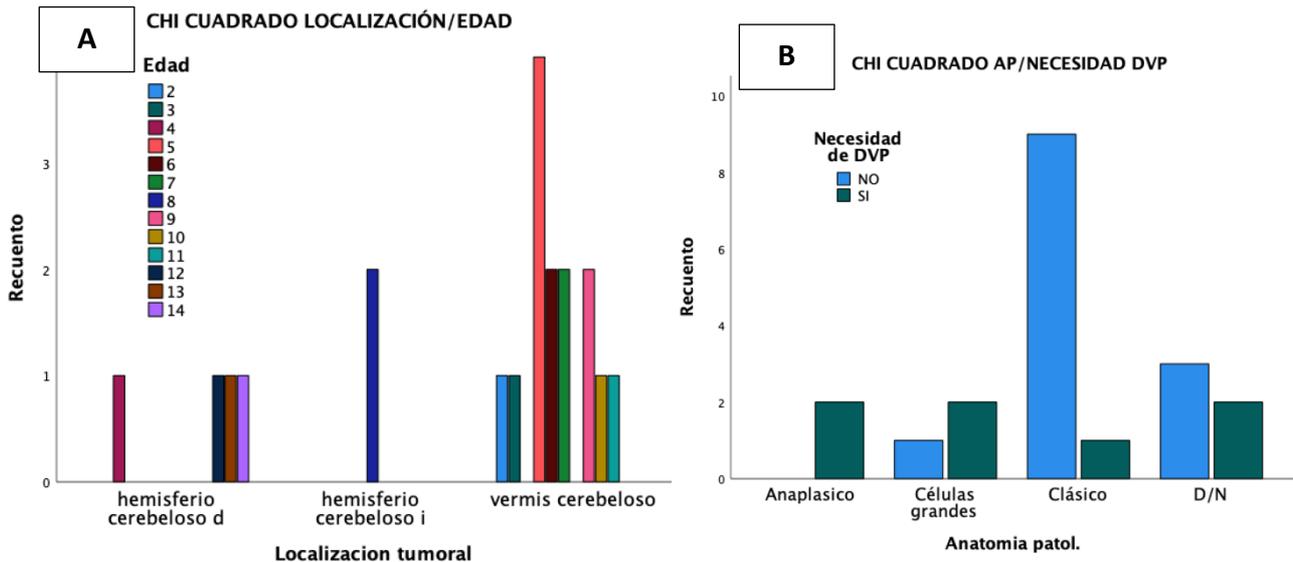
Por último se realizó la prueba de **Chi cuadrado** entre las distintas variables categóricas. Se obtuvo diferencia significativa ( $p < 0.05$ ):

- Supervivencia y anatomía patológica ( $p = 0,011$  y test exacto de Fisher =  $0,004$ ).
  - Los que no sobreviven se asocian con el anaplásico mientras que los que consiguen sobrevivir a los 5 años lo hacen con la variante clásica.
- Supervivencia y recaída ( $p = 0,028$  y test exacto de Fisher =  $0,007$  ).
  - Hay asociación entre la recaída al año y a los 2 años de tratamiento (precoz) con el fallecimiento, mientras que los que no recaen se asocian a una mayor supervivencia.



**Figura 11:** Prueba de Chi cuadrado con gráfico resultado (IBM SSPS Statistics): A) Entre supervivencia y anatomía patológica. B) Entre supervivencia y recaída.

- Localización y edad ( $p = 0,021$  y test exacto de Fisher =  $0,005$ ).
  - En hemisferio cerebeloso derecho se asocia más a la edad de 4 años y de los 12 a los 14 años.
  - En hemisferio cerebeloso izquierdo se asocia con la edad de 8 años.
  - Vermis cerebeloso en las edades restantes.
- Anatomía patológica y necesidad de derivación ventrículo-peritoneal ( $p = 0,049$  y test exacto de Fisher =  $0,033$ ). La variante clásica se asocia a la no necesidad de DVP.



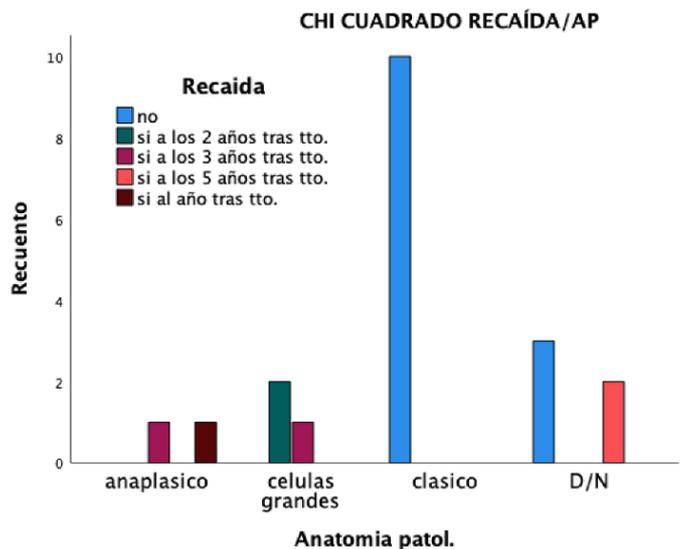
**Figura 12:** Prueba de Chi cuadrado con gráfico resultado (IBM SSPS Statistics): A) Entre localización tumoral y edad. B) Entre anatomía patológica y necesidad de DVP.

- Recaída y anatomía patológica (  $p = <0,01$  y test exacto de Fisher =  $<0,01$ )
  - El clásico se asocia a no recaída.
  - A los 2 años recaída con la variante de células grandes.
  - Al año y a los 3 años de recaída con el anaplásico.
  - A los 5 años recaída con el D/N.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	37,821 <sup>a</sup>	12	<,001	<,001
Razón de verosimilitud	31,501	12	,002	<,001
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	25,335			<,001
N de casos válidos	20			

a. 19 casillas (95,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,10.



**Figura 13:** Prueba de Chi cuadrado entre recaída y anatomía patológica que incluye prueba exacta de Fisher (IBM SSPS Statistics). A la derecha gráfico de barras resultado.

## DISCUSIÓN

El meduloblastoma es un tumor del sistema nervioso central que afecta principalmente a la fosa posterior, de carácter invasivo y que se da mayoritariamente en la infancia siendo en esta etapa la segunda causa más frecuente de cáncer.

El pico de incidencia suele aparecer en torno a los 5 años, aunque en este trabajo la edad media era algo superior, a los 7,45 años. Sin embargo, sí que coincide con la literatura la predominancia por el sexo masculino (55% en este estudio) y la localización mayoritaria en el vermis cerebeloso (70% de los pacientes) junto con la clínica de hipertensión intracraneal como debut de la enfermedad (60% de los casos).

Respecto a la variante histológica más frecuente, al igual que en la evidencia científica revisada, es la de tipo clásico.

Uno de los objetivos de este trabajo era llevar a cabo un análisis de los factores relacionados con un aumento de la supervivencia. Hoy en día, el pronóstico viene determinado principalmente por el volumen residual del tumor tras la intervención quirúrgica, considerándose como bueno un volumen inferior a 1,5 cc, además de la edad del paciente, la presencia o no de metástasis al diagnóstico, la localización y la histología. Al realizar distintos análisis estadísticos concluimos que, con respecto a la supervivencia podemos determinar:

- Volumen tumoral <1,5 cc:
  - A pesar de que la curva ROC conseguía cierta discriminación por ser el área bajo la curva  $> 0,7$ , no podemos considerar este factor como un predictor de la supervivencia, se necesitaría un valor  $>0,9$ .
  - En la correlación de *Spearman* se obtuvo un resultado de  $-0,587$  indicando una relación inversamente proporcional, es decir, a mayor volumen residual postquirúrgico menor será la supervivencia.
- Presencia de metástasis: en nuestro estudio no se obtuvo correlación alguna, con un resultado en la prueba de Chi cuadrado de 1. Sin embargo, se sabe que la presencia de metástasis al diagnóstico implica un peor pronóstico.
- Edad: a pesar de que una edad inferior a los 3 años esté relacionada con un peor pronóstico, en nuestra muestra no obtuvimos correlación alguna entre supervivencia y edad. Con la prueba de chi cuadrado de hecho, se obtuvo un p

valor de 0,38 que al ser  $>0,05$  supondría un error alto si decidimos aceptar la hipótesis.

- Localización: las diferencias numéricas observadas no eran suficientes para concluir que existiera asociación, por lo que se hizo un test de chi cuadrado con un p valor de 0,802. Este resultado establecía que no había relación alguna. Sin embargo, distintas fuentes bibliográficas afirman que aquellos meduloblastomas que asientan en fosa posterior son de mejor pronóstico que los que lo hacen fuera como en el hemisferio cerebral.
- Histología: podemos afirmar que tanto en el estudio como en la literatura, la presencia de la variante anaplásica implica una menor supervivencia mientras que los de la variante clásica consiguen sobrevivir a los 5 años. Se obtuvo un p valor en chi cuadrado de 0,011, pudiendo aceptar la hipótesis como cierta al ser el grado de error  $<0,05$ .

Las recaídas en los dos primeros años tras el tratamiento se relacionan con el fallecimiento del paciente. La variante clásica no se asocia ni a recaída ni a la necesidad de DVP, mientras que la variante D/N se relaciona con una recaída tardía a los 5 años. No se encontró asociación entre el sexo y la supervivencia a pesar de ser una enfermedad con predominio masculino. Por último, aunque la localización más frecuente es el vermis cerebeloso, en nuestro estudio se dió una relación a la edad de 8 años con la localización en hemisferio cerebeloso izquierdo y a las edades de 12 a 14 años junto con los 4 años con la localización en hemisferio cerebeloso derecho. Esta última asociación, se parece más a la presentación del meduloblastoma en adultos que tiende a localizarse en hemisferios [7].

Podemos observar que en nuestra serie de casos la supervivencia del 70% de los pacientes a los 5 años se encuentra dentro de ese 50-85% que se ha conseguido en la actualidad gracias a los avances en la medicina y sobre todo, a la implicación de distintos profesionales en el tratamiento de estos niños. No obstante, el desarrollo de dianas específicas para los distintos subgrupos moleculares podría en los próximos años conseguir aumentar más la supervivencia al ampliar el manejo terapéutico de este tumor agresivo.

## **CONCLUSIONES**

- Una resección quirúrgica con resto tumoral menor de 1.5 cc favorece el aumento de la supervivencia, aunque menor en nuestro medio con respecto a lo publicado en la literatura.
- Es necesaria la determinación genética de subgrupos moleculares, que permite un tratamiento más específico aumentando la supervivencia.
- Las diferencias encontradas con la literatura deberán corroborarse con un mayor número de pacientes ya que el tamaño muestral utilizado es escaso.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Igual Estellés L, Berlanga Charriel P, Cañete Nieto A. Meduloblastoma: mejoría de la supervivencia en las últimas décadas. Experiencia de un centro. Anales de Pediatría. 2017;86:4-10.
2. Rivera-Luna R. Meduloblastoma en pediatría. Pronóstico y tratamiento en la actualidad. Gac Méd Méx. 2007;143:415-20.
3. Martínez León MI. Meduloblastoma pediátrico, revisión y puesta al día. Radiología. Elsevier. 2011;53:134-45.
4. De la Cruz JR, Patiño MA, Quiceno E, Toro AE. Meduloblastoma: de la clasificación histológica a la molecular. Med U.P.B. 2018;37:47-54.
5. Fudyma IA, Wadhvani NR. Medulloblastoma with extensive nodularity (SHH medulloblastoma). PoL J Pathol. 2017;68:364-6.
6. Mushtaq N, Resham S, Shamim S, Qureshi B, Riaz Q, Bouffet E. Childhood Medulloblastoma. J Pak Med Assoc 2020; 2007-16.
7. Figols Ladrón de Guevara J, Lafuente Sánchez JV. El meduloblastoma. RevNeurol 2006; 43:213-17.
8. Unravelling the dynamics of Medulloblastoma - A rare cancer in children. eHealth 2018 [Internet]. [Citado 13 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://ehealth.eletsonline.com/2018/02/unravelling-the-dynamics-of-medulloblastoma-a-rare-cancer-in-children/>
9. Ramaswamy V, Nör C, Taylor MD. p53 and Medulloblastoma. Cold Spring Harb Perspect Med 2016;6.
10. Wooley JR, Penas-Prado M. Pediatric versus Adult Medulloblastoma: Towards a Definition That Goes beyond Age. Cancers 2021;13:6313.
11. Hossain MdJ, Xiao W, Tayeb M, Khan S. Epidemiology and prognostic factors of pediatric brain tumor survival in the US: Evidence from four decades of population data. Cancer Epidemiology 2021;72:101942.

12. Treviño-Guerrero SC, Amezcua-Herrera MC, Vega-Gutiérrez AE, Velasco-Vales MV. Caracterización, por resonancia magnética, de meduloblastomas y correlación histopatológica. *Anales de Radiología Mexico* 2017;16:276-85.
13. Seidel C, Heider S, Hau P, Glasow A, Dietzsch S, Kortmann R-D. Radiotherapy in Medulloblastoma—Evolution of Treatment, Current Concepts and Future Perspectives. *Cancers* 2021;13:5945.
14. Perrow R. Support of a child after brain tumour diagnosis: Rachel Perrow describes one family's experience after their child's emergency admission to a high dependency unit. *Nursing Children and Young People* 2013;25:14-8.
15. Pascual Piazuelo MC, Bestué Cardiel M, Serrano Ponz M. Estudio epidemiológico de meduloblastomas cerebrales en Aragón y La Rioja. *RevNeurol* 2002;34:893-5.
16. Michiels EM, Schouten-Van Meeteren AY, Doz F, Janssens GO, van Dalen EC. Chemotherapy for children with medulloblastoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2015 [citado 2022 mar 6]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858>.
17. Dhall G, O'Neil SH, Ji L, Haley K, Whitaker AM, Nelson MD, et al. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on "Head Start" III: a multi-institutional, prospective clinical trial. *Neuro-Oncology* 2020;22:1862-72.
18. King AA, Seidel K, Di C, Leisenring WM, Perkins SM, Krull KR, et al. Long-term neurologic health and psychosocial function of adult survivors of childhood medulloblastoma/PNET: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuro-Oncology* 2016;19:689-98.
19. Lafay-Cousin L, Dufour C. High-Dose Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed Medulloblastoma. *Cancers* 2022;14:837.
20. Ramaswamy V, Remke M, Adamski J, Bartels U, Tabori U, Wang X, et al. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: who are the true high-risk patients? *Neuro Oncology* 2016;18:291-7.
21. McLendon RE, Adekunle A, Rajaram V, Koçak M, Blaney SM. Embryonal Central Nervous System Neoplasms Arising in Infants and Young Children: A Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2011;135:984-93.
22. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 661-70.

**ANEXOS**

- **Anexo 1**

**Tabla 1: Variables recogidas de los pacientes en el estudio**

Sexo	Edad	Síntoma inicio	Localización tumoral	Metást: Volumen	Anatomía patol.	Volumen residual postqx	Necesidad Tratam ady	Recaída	Supervivencia a 5 años		
varon	6 años	hipertensión intracr	vermis cerebeloso	si	24 cc	clásico	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
varon	9 años	sd. Cerebeloso	vermis cerebeloso	si	31 cc	desmoplásico/nodular	mayor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
mujer	11 años	hipertensión intracr	vermis cerebeloso	no	29 cc	clásico	menor de 1,5 cc	si	si	no	libre de enfermedad
varon	4 años	hipertensión intracr	hemisferio cerebeloso d	si	38cc	anaplásico	menor de 1,5 cc	si	si	si a los 3 años tras tto.	fallecido
mujer	7 años	sd. Cerebeloso	vermis cerebeloso	no	27 cc	clásico	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
varon	14 años	sd. Cerebeloso	hemisferio cerebeloso d	no	31 cc	clásico	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
mujer	3 años	hipertensión intracr	vermis cerebeloso	si	18 cc	células grandes	menor de 1,5 cc	si	si	si a los 3 años tras tto.	libre de enfermedad
mujer	8 años	sd. Cerebeloso	hemisferio cerebeloso i	no	35 cc	desmoplásico/nodular	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
varon	5 años	hipertensión intracr	vermis cerebeloso	si	19 cc	desmoplásico/nodular	menor de 1,5 cc	si	si	si a los 5 años tras tto.	libre de enfermedad
varon	13 años	hipertensión intracr	hemisferio cerebeloso d	no	32 cc	clásico	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
mujer	6 años	sd. cerebeloso	vermis cerebeloso	si	28 cc	células grandes	mayor de 1,5 cc	si	si	si a los 2 años tras tto.	fallecido
varon	5 años	hipertensión intracr	vermis cerebeloso	no	17 cc	clásico	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
mujer	9 años	hipertensión intracr	vermis cerebeloso	no	27 cc	clásico	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
varon	2 años	hipertensión intracr	vermis cerebeloso	si	19 cc	anaplásico	mayor de 1,5 cc	si	si	si al año tras tto.	fallecido
mujer	5 años	sd. Cerebeloso	vermis cerebeloso	si	25 cc	clásico	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
mujer	7 años	hipertensión intracr	vermis cerebeloso	no	21 cc	células grandes	mayor de 1,5 cc	no	si	si a los 2 años tras tto.	fallecido
mujer	10 años	sd. cerebeloso	vermis cerebeloso	no	18 cc	desmoplásico/nodular	mayor de 1,5 cc	no	si	si a los 5 años tras tto.	fallecido
varon	8 años	sd. Cerebeloso	hemisferio cerebeloso i	no	29 cc	desmoplásico/nodular	menor de 1,5 cc	si	si	no	fallecido
varon	12 años	hipertensión intracr	hemisferio cerebeloso d	si	33 cc	clásico	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad
varon	5 años	hipertensión intracr	vermis cerebeloso	si	20 cc	clásico	menor de 1,5 cc	no	si	no	libre de enfermedad

- **Anexo 2: Glosario de términos con abreviaturas**

- DVP: Derivación ventrículo-peritoneal
- D/N: desmoplásico-nodular
- HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- LCR: Líquido Cefalorraquídeo
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- RM: Resonancia Magnética
- SHH: Sonic Hedgehog
- SNC: Sistema Nervioso Central
- TC: Tomografía Computarizada
- WNT: Wingless

# MANEJO Y ACTUALIZACIÓN EN MEDULOBLASTOMA PEDIÁTRICO. SERIE DE CASOS.



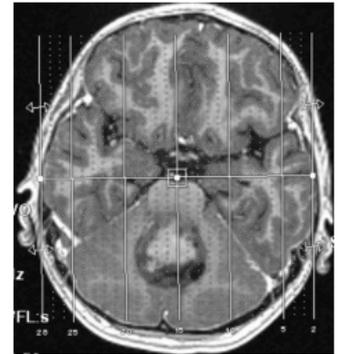
**MARÍA DE CELIS RODRÍGUEZ**

TUTOR: ESTEFANIA UTIEL MONSÁLVEZ  
COTUTOR: CARLOS A. RODRÍGUEZ ARIAS  
Servicio de Neurocirugía HCUV



## INTRODUCCIÓN

El meduloblastoma es el tumor sólido **maligno** del SNC más común en la edad pediátrica, aunque puede aparecer con menor frecuencia en adultos. Suele asentar en la fosa posterior y debutar con clínica de hipertensión intracraneal. Es un tumor agresivo y se clasifica en función de su histología y más recientemente, por los diferentes subgrupos moleculares (WNT, SHH, grupo 3 y 4), ambos implicados en el pronóstico de los pacientes. La resonancia magnética permite una detección precoz. El tratamiento consiste en cirugía, quimioterapia y radioterapia. Gracias al manejo multidisciplinario se ha conseguido mejorar la supervivencia.



## OBJETIVOS

1. Identificar factores de riesgo de la enfermedad y características epidemiológicas de la población a estudio.
2. Cuantificar mediante RM la localización y el volumen tumoral prequirúrgico.
3. Determinar mediante RM postquirúrgica el grado de resección tumoral realizado.
4. Valorar la relación entre la resección tumoral y la supervivencia.
5. Comparar nuestra serie de casos de meduloblastoma con la literatura actualizada en relación a las variables que se estudian.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio tipo serie de casos observacional retrospectivo y descriptivo con un tamaño muestral de 20 pacientes de entre 2 y 14 años diagnosticados de meduloblastoma e intervenidos por el servicio de Neurocirugía del HCUV en un periodo de 5 años.

Variables:

- |   |  |
|---|--|
| 1. Sexo                                     | 7. Anatomía patológica                           |
| 2. Edad                                     | 8. Volumen residual tras cirugía                 |
| 3. Síntoma de inicio                        | 9. Necesidad de derivación ventrículo-peritoneal |
| 4. Localización                             | 10. Tratamiento adyuvante                        |
| 5. Presencia o no de metástasis en neuroeje | 11. Recaída                                      |
| 6. Volumen tumoral previo a cirugía         | 12. Supervivencia a los 5 años                   |

- Búsqueda de bibliografía
- Cumplimiento criterios de inclusión y exclusión
- Confidencialidad de los datos obtenidos de la historia clínica

## RESULTADOS

### a) Análisis descriptivo

- Predominancia masculina (55%)
  - La edad media al diagnóstico fue de 7,45 años
  - La clínica debut más frecuente fue la hipertensión intracraneal y el 50% presentaba ya metástasis al diagnóstico.
  - La localización más frecuente fue el vermis cerebeloso (70%)
  - Volumen tumoral:
    - Previo a cirugía → media de 26,06 cc
    - Tras intervención → <1,5 cc en el 70% casos
  - El subtipo histológico más frecuente fue el meduloblastoma clásico (50%).
  - El 35% precisó colocación de derivación ventricular externa
- Todos los pacientes recibieron tratamiento adyuvante

### b) Análisis estadístico

- ❖ Curva ROC (figura 1).
- ❖ Correlación de *Spearman* entre SV y el volumen residual postquirúrgico : - 0,587.
- ❖ Chi Cuadrado entre variables categóricas (figura 2).

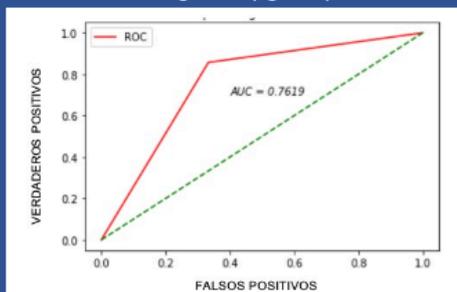


Figura 1: Curva ROC entre el volumen residual postquirúrgico y la supervivencia con AUC = 0,7619.



Figura 2: Prueba de Chi cuadrado entre recaída y anatomía patológica.

## CONCLUSIONES

- ❖ Una resección quirúrgica con resto tumoral menor de 1.5 cc favorece el aumento de la supervivencia, aunque menor en nuestro medio con respecto a lo publicado en la literatura.
- ❖ Es necesaria la determinación genética de subgrupos moleculares, que permite un tratamiento más específico aumentando la supervivencia.
- ❖ Las diferencias encontradas con la literatura deberán corroborarse con un mayor número de pacientes ya que el tamaño muestral utilizado es escaso.