

TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO 2021-2022

MEDULOBLASTOMA: A PROPÓSITO DE UN CASO



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

AUTOR: Sofía Lorena Espinal Matos.

TUTOR: Pilar Alonso Martínez.

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario de
Valladolid.

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER INFANTIL Y DE LOS TUMORES DEL SNC.....	3
2.2. MEDULOBLASTOMA INFANTIL.....	4
2.2.1. Epidemiología y etiología.....	4
2.2.2. Clasificación.....	4
2.2.3. Clínica.....	5
2.2.4. Diagnóstico.....	5
2.2.5. Estadificación y pronóstico.....	6
2.2.6. Tratamiento.....	7
2.2.7. Seguimiento y recurrencia.....	9
2.3. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA.....	10
2.3.1. Volúmenes de irradiación.....	10
2.3.2. Órganos de riesgo.....	10
2.3.3. Técnicas de radioterapia externa.....	11
3. OBJETIVOS.....	12
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
5. RESULTADOS.....	13
6. DISCUSIÓN.....	15
7. CONCLUSIONES.....	17
8. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

Introducción: el cáncer es una importante causa de mortalidad en los niños. Los tumores del SNC son neoplasias sólidas más frecuentes en la infancia y el meduloblastoma supone alrededor de un 20% de todos ellos. El tratamiento combina la cirugía, radioterapia y quimioterapia en la mayoría de los casos. Tras la cirugía, se estratifica a los pacientes en tres grupos: menores de 3 años, riesgo estándar y alto riesgo. La práctica estándar de radioterapia es la irradiación craneoespinal y un boost en el lecho tumoral.

Objetivo: realizar una revisión bibliográfica del meduloblastoma infantil destacando el tratamiento y el papel de la radioterapia y añadir un caso clínico para comparar la información obtenida con la práctica clínica.

Material y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos seleccionando fuentes actualizadas y se consultó el protocolo vigente de la SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica). Se incorporó un caso clínico real para comparar la información obtenida con la práctica clínica habitual.

Resultados: se desarrolló el caso clínico y se comprobó que la presentación y manejo terapéutico del meduloblastoma en la práctica clínica se corresponde con la información recopilada en la revisión. Se constató que la radioterapia tiene un papel esencial dentro del tratamiento.

Conclusión: el meduloblastoma ocupa un lugar relevante en las neoplasias infantiles. La radioterapia juega un papel central en el tratamiento multimodal para lograr la curación, sobre todo en el grupo de riesgo estándar. La protonterapia pretende reducir los efectos dañinos tardíos de la radiación en los niños. Las futuras perspectivas terapéuticas se orientan a mejorar el pronóstico en los casos de alto riesgo y la calidad de vida en los supervivientes.

Palabras clave: meduloblastoma, radioterapia, toxicidad, IMRT, protonterapia.

1. ABSTRACT

Introduction: cancer remains an important cause of death among children. Central nervous system tumors are the most common solid tumors of childhood and medulloblastoma accounts for 20% of all of them. Treatment consists of surgery, radiation therapy and chemotherapy in most cases. After surgery, patients are divided into three groups: children younger than 3 years of age, standard-risk and high-risk disease. The standard therapeutic approach of radiotherapy consists of craniospinal radiation (CSI) with a boost to the primary tumor bed.

Objective: to elaborate a bibliographic research of childhood medulloblastoma highlighting its treatment and the role of radiotherapy, and to add a clinical case to compare the information gathered with the clinical practice.

Material and methods: a bibliographic research was performed in several databases, selecting sources with updated information. The current clinical protocol of the SEHOP (Spanish Oncohematologic Pediatric Society) was consulted. A real clinical case was added to confirm if the information obtained matches the reality in the clinical practice.

Results: the clinical case was developed and it was confirmed that the presentation and therapeutic approach of medulloblastoma in the research corresponds to the hospital reality. It was also corroborated that radiotherapy has an essential role in the treatment.

Conclusion: medulloblastoma takes up a relevant place within childhood tumors. Radiotherapy plays an important role as part of the curative combined modality treatment, mainly for the standard-risk group. Proton beam therapy aims to reduce the late harmful effects of radiation. Future treatment perspectives are focused on improving prognosis of high-risk disease as well as the quality of life of survivors.

Keywords: medulloblastoma, radiotherapy, toxicity, IMRT, proton treatment.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 GENERALIDADES DEL CÁNCER INFANTIL Y DE LOS TUMORES DEL SNC

El cáncer infantil es una enfermedad de gran relevancia dentro de la patología pediátrica. Según la OMS, cada año surgen unos 400 000 casos de cáncer en niños y adolescentes entre 0 y 19 años en todo el mundo.¹ En los países desarrollados, el cáncer infantil es la primera causa de mortalidad por enfermedad en mayores de 1 año², a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento. En España, según los datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI) cada año se diagnostican unos 1100 casos nuevos de cáncer infantil. Los tumores con mayor incidencia en la edad pediátrica son las leucemias (30%), los tumores del SNC (22%) y los linfomas (13%).³

Por tanto, los tumores del SNC son los segundos en frecuencia y la neoplasia sólida más habitual en la edad pediátrica; su incidencia en España es de 5 casos por cada 100.000 habitantes menores de 15 años, con un ligero predominio masculino. En su etiología intervienen factores genéticos como síndromes de cáncer familiar (presentes en menos del 10%), como la Neurofibromatosis tipo I, tipo II, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Li Fraumeni o el síndrome de Gorlin. En la actualidad no hay evidencias de que factores ambientales como el uso de teléfonos móviles, exposición a líneas de

alta tensión, traumatismos craneoencefálicos o compuestos de nitrosaminas o nitrosureas en tetinas y biberones aumenten de forma aislada el riesgo. Por tanto, es probable que sean el resultado de la interacción entre la genética y la exposición ambiental.^{4,5}

Los gliomas de bajo grado son la estirpe histológica más frecuente (30-50% de los casos), seguidos del meduloblastoma (16-25%). En niños entre 4 y 10 años predomina la localización infratentorial, mientras que en menores de 3 y mayores de 10 años, al igual que en los adultos, predomina la supratentorial.⁴ La clínica dependerá de la edad del niño, de la localización del tumor y de su extensión.^{4,5}

En nuestro país, gracias a los avances en el diagnóstico y tratamiento, la supervivencia media a 5 años en niños/as de 0 a 14 años con tumores del SNC es del 66% (periodo 2010-2014). No obstante, estos tumores son la primera causa de muerte por cáncer en los pacientes pediátricos.⁴

2.2 MEDULOBLASTOMA INFANTIL

El meduloblastoma es un tumor embrionario de la fosa posterior, de localización infratentorial.⁴ Es de grado IV de malignidad según la clasificación de tumores del SNC de la OMS⁶, es decir, tiene carácter agresivo.

2.2.1 Epidemiología y etiología

Es el tumor maligno del SNC más común en la infancia^{4,6,7,8}, supone alrededor de un 20% de todos los tumores cerebrales pediátricos.^{4,8} La mayor incidencia se encuentra en dos grupos de edad: a los 3-4 años y a los 8-9 años⁴, diagnosticándose el 70% antes de los 20 años.⁷ Un 5-6% de los casos se presenta asociado a tres síndromes hereditarios: el síndrome de Gorlin (mutaciones en el gen PTCH1), el síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones en el gen p53) o el síndrome de poliposis adenomatosa familiar (mutaciones en el gen APC).⁷

2.2.2 Clasificación

En la clasificación de la OMS del 2007 se distinguían cuatro variantes histológicas: clásica, variante anaplásica/células grandes, variante desmoplásica/nodular y el meduloblastoma con nodularidad extensa.^{4,8} Actualmente se conoce que estas variantes tienen un comportamiento biológico diferente que influye en el pronóstico^{6,7}, de forma que la variante desmoplásica/nodular y el meduloblastoma con nodularidad extensa se asocian con mejor evolución que la forma clásica, mientras que la variante anaplásica/células grandes es la de peor pronóstico.^{6,7} Por tanto, para estratificar a los pacientes para el tratamiento en los ensayos clínicos se tiene en cuenta la histología del

tumor. En 2016 se añadieron subgrupos moleculares según las rutas de señalización a nivel cerebral que estén afectadas: meduloblastoma con activación WNT, meduloblastoma con activación Sonic Hedgehog (SHH) y meduloblastoma sin activación WNT ni SHH⁴ (que incluye los grupos 3 y 4)⁷. En 2021 se añadió en el subgrupo SHH el estado de TP53 (si está mutado o no).⁴ También se ha demostrado que el perfil molecular del tumor influye en la evolución, de manera que el subgrupo WNT es el de mejor pronóstico, mientras que los casos con amplificación del protooncogén MYC (grupo 3) tienen peor evolución. Los grupos SHH y 4 tienen un pronóstico intermedio, a excepción de los casos del grupo SHH con mutación de TP53, que cursan con peor evolución.⁷ La influencia del perfil molecular en el pronóstico justifica que sea una potencial herramienta para mejorar la estratificación de los pacientes según el riesgo y para identificar nuevas dianas terapéuticas.

2.2.3 Clínica

Los signos y síntomas se deben a la hipertensión craneal y a la disfunción cerebelosa por su localización a ese nivel; suelen tener una duración corta (< 3 meses), muestra de su carácter agresivo. El aumento de la presión intracraneal se debe a la hidrocefalia producida por la obstrucción del flujo normal del LCR a nivel del IV ventrículo y se manifiesta mediante cefaleas nocturnas o matutinas, náuseas, vómitos, irritabilidad y en lactantes, con distensión de fontanelas y suturas y macrocefalia progresiva. Los tumores localizados en el vermis cerebeloso producen ataxia asociada a espasticidad y marcha inestable mientras que los tumores localizados en los hemisferios cerebelosos causan incoordinación motriz o ataxia de extremidades y disdiadococinesia. Se pueden afectar pares craneales como el nervio abducens, causando diplopía sobre todo en la mirada lateral.^{6,7}

2.2.4 Diagnóstico

Empieza por una anamnesis y una exploración física y neurológica completas. En el TAC el hallazgo clásico es una masa hiperdensa bien definida, ubicada con frecuencia en la línea media de la fosa posterior, que capta contraste. Sin embargo, estos tumores pueden pasar desapercibidos en el TAC, por lo que la RM es la prueba de imagen de elección. La mayoría son iso o hipointensos en la secuencia T1 y heterogéneos en T2. Puede haber zonas de necrosis, hemorragia o cambios quísticos. El realce con gadolinio suele ser heterogéneo. En caso de diseminación leptomeníngea se pueden ver nódulos o patrones lineares de captación de contraste en los ventrículos, superficie cerebral o en el canal espinal.^{6,7}

En más de un tercio de los pacientes el meduloblastoma se presenta diseminado, siendo la vía principal a través del espacio subaracnoideo y con menor frecuencia se observan metástasis extraneurales, sobre todo en los huesos (80%).^{7,8} Por esta razón, es necesario un estudio de extensión en el momento del diagnóstico, que incluye una RM craneoespinal y una citología del LCR mediante punción lumbar. La RM se debe realizar idealmente antes de la intervención quirúrgica o dos semanas tras la misma, para evitar confusiones al distinguir entre restos de sangre o zonas de metástasis. Si no se puede realizar la punción lumbar antes de la cirugía por la presencia de hipertensión intracraneal, el examen del LCR se debe hacer 15-20 días tras la cirugía.^{6,7} El diagnóstico definitivo de meduloblastoma requiere confirmación histopatológica en el momento de la resección quirúrgica.⁷

2.2.5 Estadificación y pronóstico

Clásicamente se ha considerado que los factores más importantes en el pronóstico del meduloblastoma son la extensión de la enfermedad, la edad al diagnóstico y el grado de resección quirúrgica.^{6,7}

1. Extensión de la enfermedad. Se basa en la información de la RM y el estudio del LCR.⁶ Para la estadificación se usa la clasificación de Chang de 1969, basada en el tamaño del tumor primario y en la presencia o no de diseminación dentro y/o fuera del SNC, de manera que M0 indica ausencia de metástasis macroscópicas, M1-M3 reflejan diseminación por el SNC y M4 quiere decir metástasis fuera del SNC.⁸
2. Edad al diagnóstico. Los niños menores de 3 años tienen peor pronóstico, que puede ser por la exclusión de la radioterapia en su tratamiento debido a la toxicidad.^{6,7}
3. Grado de resección quirúrgica. La presencia de resto tumoral > 1,5 cm² tras la cirugía asocia un peor pronóstico.⁸

También se deben tener en cuenta los perfiles histológico y molecular, como ya se comentó en la clasificación, así como otras alteraciones: la delección del brazo corto del cromosoma 17, la expresión de la proteína ERBB2, la amplificación de MyCC, la aneuploidía y el Ki-67 elevado son factores desfavorables. Por último, se consideran negativamente factores relacionados con el tratamiento, como el retraso del inicio de la radioterapia más de 28 días, la duración de la misma de más de 48 días o la administración de una dosis en la fosa posterior inferior a 50 Gy.⁸

2.2.6 Tratamiento

Se basa en la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia.^{8,9} La cirugía es el primer paso y con ella se busca la resección completa o casi completa del tumor. Una complicación postquirúrgica que se presenta en el 29% es el síndrome de fosa posterior, que consiste en la pérdida o limitación del habla junto a labilidad emocional y puede aumentar el riesgo de una disfunción neurocognitiva a largo plazo.⁹

Tras la cirugía, se estratifica a los pacientes según el riesgo de recurrencia de la enfermedad y el riesgo de toxicidad de la radioterapia.⁹ Así, se distinguen tres grupos de tratamiento:

1. Niños menores de 3 años: son los más susceptibles a la toxicidad neurológica de la radiación craneoespinal, ya que su SNC se encuentra en desarrollo.⁹
2. Riesgo estándar: niños \geq 3 años con ausencia de diseminación por el SNC al diagnóstico (M0) y resección quirúrgica completa o casi completa (resto tumoral menor de 1,5 cm²). El estudio SIOP PNET V también incluye en este grupo los tumores de histología clásica o desmoplásica nodular.^{9,10}
3. Alto riesgo: niños \geq 3 años con resto tumoral mayor de 1,5 cm², diseminación al diagnóstico (M1-M4) o histología de células grandes/anaplásica.⁹

Niños menores de 3 años

Los protocolos en este grupo están en revisión constante por escasos resultados. El tratamiento adyuvante actual es la quimioterapia, intentando retrasar o prescindir de la radioterapia si hay remisión completa y permitir así el desarrollo del SNC.⁹ Excepcionalmente se irradia ante la presencia de tumor residual o progresión.⁸

El estudio CCG 9921 obtuvo unos resultados a 5 años de una SLE del 32% y una SG del 43% con quimioterapia de inducción y mantenimiento combinando ciclofosfamida, vincristina, etopósido y carboplatino; solo irradiando en caso de resto tumoral o progresión.⁸

El estudio HIT-2000 incluyó metotrexato intraventricular dentro de la quimioterapia de inducción; en los subtipos desmoplásico y con nodularidad extensa se consolidó con dos ciclos posteriores si había remisión completa y en los subtipos clásico y anaplásico/células grandes se consolidó con radioterapia local desde 2006. Los resultados mostraron una mejor supervivencia en los subtipos desmoplásico y con nodularidad extensa (SLE 90% y SG 100% a 5 años) frente al subtipo clásico (SLE 30% y SG 68% a 5 años). Por otro lado, la irradiación local no mejoró la supervivencia en los subtipos clásico y anaplásico/células grandes. En este estudio se confirmó la alta frecuencia de los subtipos desmoplásico y con nodularidad extensa así como el impacto pronóstico de la histología en este grupo de edad.^{11,12}

Actualmente se conoce que una gran parte de estos dos subtipos de mejor pronóstico se solapan con el subgrupo molecular SHH. Por esta razón, una cohorte ampliada del estudio HIT-2000 añadió pacientes con los subtipos desmoplásico y nodularidad extensa, identificó los casos con señalización SHH y aplicó el mismo régimen de tratamiento quimioterápico. Se comprobó que este subgrupo tenía un pronóstico muy bueno.¹² Además, dentro del mismo se realizó un análisis del perfil de metilación y se dividió en dos grupos: SHH-I y SHH-II. En ambos se lograron buenas tasas de supervivencia con el régimen del estudio HIT-2000, beneficiándose más el grupo SHH-I del metotrexato intraventricular que el grupo SHH-II. Los resultados también mostraron que los grupos 3 y 4 tienen peor pronóstico que el grupo SHH, siendo la supervivencia a los 5 años menor del 50% en el grupo 3 a pesar del tratamiento con quimioterapia.⁹

Riesgo estándar

En este grupo los estudios han demostrado que la combinación de radioterapia craneoespinal a dosis reducidas (23,4 Gy frente a los clásicos 35-36 Gy), seguida de un boost o sobreimpresión en la fosa posterior (30,6 Gy) sumando una dosis total de 54 Gy y quimioterapia posterior (esquemas con platino) ofrece excelentes resultados (SLE 5 años 80%), por lo que es la estrategia recomendada actualmente en la práctica clínica. La dosis reducida en la irradiación craneoespinal permite disminuir el riesgo de toxicidad neurológica.⁸⁻¹⁰

Estudios recientes muestran que dentro de los pacientes de riesgo estándar, el subgrupo WNT tiene muy buen pronóstico, sobre todo en los menores de 16 años, lo que permitiría reducir aún más la dosis de radiación en estos pacientes y disminuir los efectos adversos tardíos de la radioterapia.¹⁰

En esto se basa el estudio prospectivo SIOP PNET-V, que se trata del primer ensayo clínico europeo que se basa en parámetros clínicos, histológicos y moleculares para estratificar a los pacientes con meduloblastoma de riesgo estándar. Se inició en 2014 y finalizará en 2026.¹⁰

En este estudio se identificó el subgrupo WNT en pacientes menores de 16 años mediante inmunohistoquímica positiva para beta-catenina, y se llamó a este subgrupo de bajo riesgo biológico, mientras que si era beta-catenina negativa, o positiva pero en pacientes mayores de 16 años, se trata de riesgo biológico estándar.^{8,10}

En el subgrupo de bajo riesgo biológico se aplicó una dosis craneoespinal de 18 Gy (10 fracciones diarias de 1,8 Gy) seguida de un boost de 36 Gy en el lecho del tumor (20 fracciones diarias de 1,8 Gy), con una dosis total de 54 Gy. Posteriormente se administraron 6 ciclos de quimioterapia, alternando 3 ciclos de cisplatino, lomustina y vincristina y 3 ciclos de ciclofosfamida y vincristina. El principal objetivo en este subgrupo

es confirmar que la SLE a 3 años está por encima del 80% con el tratamiento empleado.¹⁰

Por otro lado, en el subgrupo de riesgo biológico estándar se aplicó una dosis craneoespinal de 23,4 Gy (13 fracciones diarias de 1,8 Gy) seguida de un boost de 30,6 Gy en el lecho tumoral (17 fracciones diarias de 1,8 Gy), sumando una dosis total de 54 Gy. Este subgrupo podría beneficiarse de un tratamiento más intensificado, por lo que algunos pacientes recibieron dosis diarias de carboplatino durante la radioterapia. Luego todos recibieron 8 ciclos de quimioterapia: 4 ciclos de cisplatino, lomustina y vincristina y 4 ciclos de ciclofosfamida y vincristina. El principal objetivo en este subgrupo es comprobar si la SLE a 3 años es diferente en los que son tratados con carboplatino concomitante a la radioterapia frente a los que no.¹⁰

En el estudio previo HIT-SIOP PNET IV el hiperfraccionamiento no ofreció mejores resultados, por lo que no se usa en el último protocolo.^{8,10}

Alto riesgo

No hay un protocolo definido para este grupo. Actualmente se aplican quimioterapia y radioterapia en regímenes intensificados respecto al riesgo estándar. Por ello en los estudios con estos pacientes se introdujo la radioterapia hiperfraccionada, que consiste en administrar dosis más pequeñas de radiación (1 Gy) más de una vez al día, en vez de una dosis convencional (1,8 Gy) una vez al día, de manera que se consigue dar una dosis total mayor.⁸

Los estudios HIT-2000 y CCG 9931 usaron el hiperfraccionamiento en el neuroeje, fosa posterior y lecho tumoral tras aplicar quimioterapia de inducción, con una SLE a 3 años del 68% (HIT-2000), SLE a 5 años del 43% (CCG 9931) y SG a 5 años del 52% (CCG 9931).⁸

También cabe destacar que el Instituto de Tumores de Milán logró muy buenos resultados (SG y SLE a 5 años del 70-75%) aplicando quimioterapia de inducción a dosis altas y radioterapia hiperfraccionada acelerada (HART), es decir, se combina el hiperfraccionamiento con la aceleración para administrar una dosis mayor total y reducir la duración total del tratamiento (31,2-39 Gy en el neuroeje, 1,3 Gy/s 2 veces al día y 59-60 Gy en la fosa posterior, 1,5 Gy/s 2 veces al día).⁸

2.2.7 Seguimiento y recurrencia

Se estima que entre el 20 y el 30% de los casos recidivarán tras el tratamiento inicial, la mayoría en los tres primeros años tras el diagnóstico y en la fosa posterior.⁹

El seguimiento busca identificar las recaídas de forma temprana, ya que la recurrencia es la mayor causa de muerte en los pacientes con meduloblastoma. Por ello el

seguimiento se realiza hasta la edad adulta.⁶ Consiste en una RM craneal cada 3 meses durante los primeros 1-2 años, luego cada 6-12 meses durante los siguientes 5-10 años y finalmente cada 1-2 años hasta que el niño reciba el alta o se produzca una recurrencia. En los casos con diseminación por el neuroeje se realiza además una RM espinal.⁹

2.3 PAPEL DE LA RADIOTERAPIA

Es un pilar fundamental en el tratamiento del meduloblastoma. Incluye la irradiación del neuroeje, con el fin de evitar la diseminación de la enfermedad a través del SNC y un boost o sobreimpresión en el lecho del tumor y sus márgenes, a nivel de la fosa posterior, para controlar la posible enfermedad residual y evitar las recurrencias, ya que entre el 50-70% de las mismas se producen en la fosa posterior.⁹ La planificación de la radioterapia requiere un TAC de simulación para delimitar los volúmenes de irradiación. El grosor de los cortes del TAC debe ser de 5 mm, menos en la zona de la lámina cribiforme, en la base del cráneo y en la unión craneocervical, donde se recomienda cortes de un grosor de 2-3 mm. Se deben emplear las técnicas de inmovilización propias de cada centro.⁸

2.3.1 Volúmenes de irradiación

A nivel craneoespinal el volumen debe incluir el cerebro, la médula espinal y el saco tecal (volumen blanco clínico, CTV). Así, en el cráneo la protección facial se debe extender 5 mm por debajo de la lámina cribiforme y del borde anterior de la columna cervical y 1 cm por debajo del resto de la base del cráneo. En la médula espinal el volumen incluye toda la columna hasta el borde inferior de S2 o 1 cm por debajo del límite inferior del saco tecal, visualizado en la RMN. Lateralmente el campo debe cubrir los agujeros intervertebrales, añadiendo 1 cm adicional en la planificación (volumen blanco de planificación, PTV).⁸ La unión de los campos del cerebro y de la médula espinal debe ser precisa.⁹

El volumen del lecho tumoral debe incluir la cavidad de resección y/o la posible lesión tumoral residual. Se añade un margen de 1 cm para tratar los restos microscópicos subclínicos (CTV) y en la planificación (PTV) se añaden otros 3-5 mm.⁸

2.3.2 Órganos de riesgo

Se deben delinear: el cerebro supratentorial (el volumen total del cerebro menos la fosa posterior), la fosa posterior, ambas cócleas, quiasma óptico, ambos lóbulos temporales e hipocampos, el tiroides y la hipófisis. El volumen de la fosa posterior tiene los siguientes límites: superiormente la tienda del cerebelo, inferiormente la tabla externa

de cráneo a nivel del agujero magno, anteriormente el borde anterior del troncoencéfalo, posteriormente la tabla interna del cráneo y lateralmente las meninges cerebelosas.⁸

2.2.3 Técnicas de radioterapia externa

La irradiación craneoespinal se realiza clásicamente usando la radioterapia conformada tridimensional, en la que se emplean dos campos laterales conformados para la irradiación del cráneo y uno o dos campos directos posteriores para la irradiación de la columna vertebral.⁸

Una técnica más novedosa es la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que permite adaptar mejor la dosis a la forma del volumen que queremos tratar, con una caída de la dosis a órganos sanos vecinos,¹³ es la más empleada en los últimos años ya que permite una mejor conformación de la dosis protegiendo mejor a los órganos sanos circundantes. Así, su uso para la irradiación de la médula y el boost en el lecho tumoral minimiza la radiación a los lóbulos temporales, oído interno, tiroides, corazón, pulmones y órganos abdominales.^{8,9} No obstante, la mejora en la distribución de la dosis se hace a costa de aumentar la dosis integral por el mayor volumen irradiado a dosis bajas, por lo que aumenta el riesgo de tumores radioinducidos. Por ello para emplearla se deben valorar los riesgos y beneficios.^{8,13}

Por último, la protonterapia es una técnica innovadora cuyo uso ha aumentado durante la última década. Los protones son partículas pesadas que al atravesar los tejidos van depositando energía de forma creciente, de forma que depositan la máxima cantidad en el momento en que se frenan. Esto produce un pico máximo de depósito de energía llamado pico de Bragg, que se localiza a una profundidad relacionada con la energía con la que el protón incide y tras este pico, el depósito es casi nulo. Esto permite producir haces de protones con la energía necesaria para penetrar a la profundidad que requiera el tratamiento y producir una liberación más localizada de la radiación, lo que conlleva una distribución mejor de la dosis en el tejido tumoral y una menor irradiación del tejido sano circundante en comparación con la radioterapia con fotones (como se puede ver en la imagen). Por tanto, se reduce el volumen irradiado con dosis bajas y así, la dosis integral de radiación absorbida por el paciente. Así se consigue una radioterapia conformacional de mayor precisión con las consiguientes ventajas de disminución de la toxicidad y de complicaciones tardías, entre ellas las neoplasias secundarias en largos supervivientes, como son los niños.¹⁴

Por tanto, la aplicación de la protonterapia supondría un gran beneficio en los tumores pediátricos, donde una irradiación de tejidos sanos sería muy perjudicial a largo plazo. Por ello las sociedades de Oncología radioterápica (ASTRO y SEOR) recomiendan el uso de la protonterapia en tumores sólidos infantiles primarios que necesiten

radioterapia, especialmente en los localizados en el cerebro o cerca de órganos críticos y esa es la práctica diaria en la actualidad. No obstante, hacen falta estudios con seguimientos más largos que permitan confirmar que las ventajas dosimétricas de la radioterapia con protones se traducen en ventajas clínicas y en definitiva, en una mejora de la calidad de vida de los pacientes.¹⁴

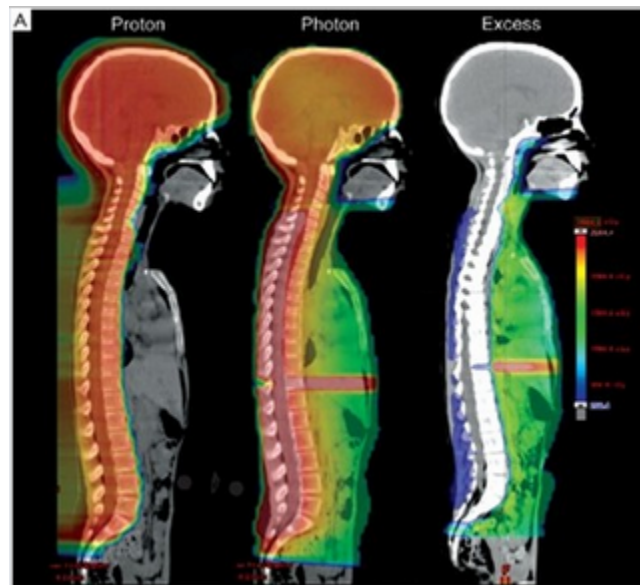


Imagen 1. Reducción de dosis a los tejidos sanos en la protonterapia frente al uso de fotones. Extraída del libro Pediatric Radiation Oncology.¹⁵

3. OBJETIVOS

El objetivo del trabajo es plantear una puesta al día del meduloblastoma infantil, sobre todo sobre su tratamiento y el papel de la radioterapia dentro del mismo. También se pretende comparar la información obtenida con la práctica clínica habitual mediante la incorporación de un caso clínico.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre el meduloblastoma infantil, en el periodo entre diciembre de 2021 y abril de 2022. Se seleccionaron las fuentes que reúnen los datos más actualizados sobre su epidemiología, clasificación, clínica y diagnóstico. Para conocer las últimas recomendaciones en cuanto al tratamiento del meduloblastoma, se consultó el protocolo vigente en el manual práctico de Oncología Radioterápica, publicado por la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) y el estudio prospectivo PNET 5 Medulloblastoma, realizado por la Sociedad

Internacional de Pediatría Oncológica (SIOP), que es el protocolo aceptado por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP) en el grupo de riesgo estándar. Se incorporó un caso clínico real para comparar la información obtenida con la práctica clínica habitual.

5. **RESULTADOS**

Para contrastar la información de la revisión con la presentación del meduloblastoma en la práctica clínica, se incluye un caso clínico real extraído del servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico de Valladolid.

Se presenta el caso de un niño de 4 años:

Antecedentes personales: no alergias medicamentosas conocidas.

Historia Oncológica: varón de 4 años y 9 meses que consulta por un cuadro de 2 meses de evolución de cefalea y vómitos de forma intermitente, realizándose RMN cerebral el 4 de agosto de 2015 donde se evidencia tumor de fosa posterior y RMN espinal sin datos de diseminación leptomeníngea. Fue intervenido el 6 de agosto de 2015 sin complicaciones obteniéndose una resección completa de la lesión. En la RMN posterior de control no se evidenció enfermedad. Se realizó análisis de LCR, que resultó negativo, así como estudio de N-Myc, que resultó no amplificado.

Pruebas complementarias:

- RMN cerebral (4 agosto): masa infratentorial que ocupa el IV ventrículo, de 61 x 33 x 47mm (CC x AP x T), con extensión hacia la unión bulbomedular, con desplazamiento y compresión del tronco y agujero de Silvio y con hidrocefalia secundaria triventricular. Tras la inyección de gadolinio el realce es escaso y disperso. La masa es compatible en primer lugar con un endimoma y en segundo lugar un meduloblastoma, que suele realzarse con mayor intensidad con el gadolinio intravenoso. Se completó el estudio con RMN de médula cervical-dorsal y extensión hasta el extremo del saco tecal, observándose las dimensiones y señal de la médula bien conservadas.

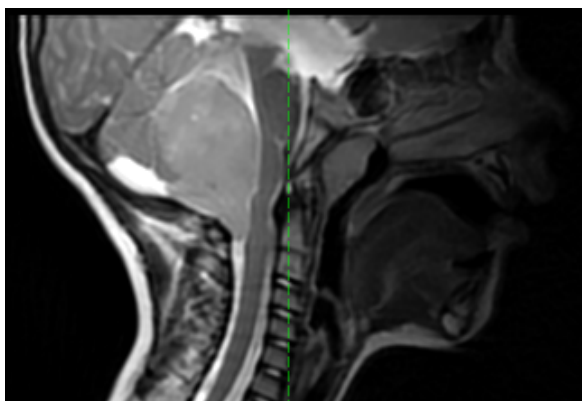


Imagen 2. Meduloblastoma en RMN cerebral.

- RMN cerebral (postquirúrgica, el 7 de agosto): craneotomía occipital, con resección de la lámina posterior de C1, sustituida por material de síntesis. En la localización del tumor previo se observa una amplia cavidad rellena por líquido cefalorraquídeo. Resección tumoral completa. Cambios postquirúrgicos normales en postoperatorio inmediato.
- Anatomía patológica: meduloblastoma subtipo clásico, grado IV de la OMS.

Motivo de consulta: una vez confirmado el diagnóstico de meduloblastoma, el paciente fue enviado a la consulta de Oncología Radioterápica para valorar el tratamiento con radioterapia externa (23,4 Gy CSI, 30,6 Gy lecho tumoral, 54 Gy dosis integral) previo al tratamiento con quimioterapia.

Juicio clínico: Meduloblastoma subtipo clásico, grado IV de la OMS.

Tratamiento radioterápico: el 9 de septiembre de 2015 se realiza TAC de simulación, usando como sistema de inmovilización un colchón de vacío. Se administró radioterapia externa con intención adyuvante, con acelerador lineal según el siguiente esquema:

- Primera localización de tratamiento:
 - Volumen: neuroeje con margen.
 - Técnica: Arcoterapia dinámica modulada, con una energía de fotones de 6 MV.
 - Dosis y fraccionamiento: 23,4 Gy, con un fraccionamiento de 1,8 Gy por sesión, 5 sesiones a la semana.
 - Duración del tratamiento: del 16 de septiembre al 7 de octubre de 2015.
- Segunda localización de tratamiento:
 - Volumen: lecho tumoral con margen (boost).
 - Técnica: arcoterapia dinámica modulada, con energía de fotones de 6 MV.
 - Dosis y fraccionamiento: 30,6 Gy, con un fraccionamiento de 1,8 Gy por sesión, 5 sesiones a la semana.
 - Duración del tratamiento: del 8 de octubre al 4 de noviembre de 2015.

Se remitió al paciente a la consulta de oncopediatria.

Evolución: RMN de marzo de 2022: sin evidencia de recidiva a nivel intracraneal. Pequeña lesión intradural extramedular a nivel D10-D11, que puede corresponder con lesión residual estable. El paciente se encuentra asintomático. El desarrollo psicomotor es adecuado para su edad. Presenta alteraciones endocrinológicas en seguimiento pero sin necesidad de tratamiento en la actualidad. No hipoacusia. No alopecia. No escoliosis.

Se trata de un caso clínico de un meduloblastoma en un niño de 4 años. Tras el estudio de extensión y la cirugía, se estratificó al paciente dentro del grupo de tratamiento de riesgo estándar según los criterios clínicos clásicos: edad \geq 3 años, no evidencia de diseminación por el SNC al diagnóstico y resección tumoral completa. Además, el estudio SIOP PNET-V también incluye el subtipo histológico clásico como requisito para pertenecer al riesgo estándar. La no amplificación del gen N-Myc es un factor que mejora el pronóstico, aunque en la práctica clínica todavía no influye en la estrategia terapéutica.

Se aplicó el esquema de radioterapia adyuvante descrito en los protocolos para este grupo (23,4 Gy en el neuroeje + 30,6 Gy de boost en lecho tumoral), con un fraccionamiento normal y mediante arcoterapia dinámica modulada (VMAT), que consiste en una forma de IMRT en la que se irradia al tumor de manera adaptada a su forma geométrica mediante un giro continuado de 360° de la unidad de tratamiento. Después de la radioterapia el paciente habrá completado el tratamiento multimodal con los esquemas de quimioterapia recomendados. El paciente no fue tratado con protonterapia por falta de disponibilidad en el momento del tratamiento, pero su evolución es favorable tras 7 años de seguimiento, al aplicarse las técnicas más novedosas en esa fecha. No obstante, a día de hoy la técnica de elección es la radioterapia con protones por sus ventajas dosimétricas.

6. DISCUSIÓN

El meduloblastoma es un tumor frecuente en la patología oncológica pediátrica, la mayoría de los casos se diagnostican en niños y adolescentes menores de 20 años, siendo rara su aparición en la edad adulta. Podemos comprobar que los datos bibliográficos del meduloblastoma se corresponden con la práctica clínica representada en el caso clínico. El paciente tenía 4 años en el momento del diagnóstico, coincidiendo con el pico de incidencia descrito en la literatura; presentaba cefalea y vómitos de 2 meses de evolución, que también coincide con el cuadro clínico descrito y su duración breve.

En el diagnóstico comprobamos la necesidad de realizar un estudio de extensión con una RMN craneoespinal y un análisis del LCR para estratificar al paciente en uno de los grupos de riesgo de cara al tratamiento. A continuación, corroboramos que la primera medida terapéutica es la cirugía, que además permite confirmar el subtipo histológico del meduloblastoma y completar la estratificación. De igual forma, podemos comprobar que la radioterapia adyuvante tiene un papel central en el tratamiento multimodal,

mediante la irradiación del neuroeje y el boost en el lecho tumoral, como se puede ver en la imagen.

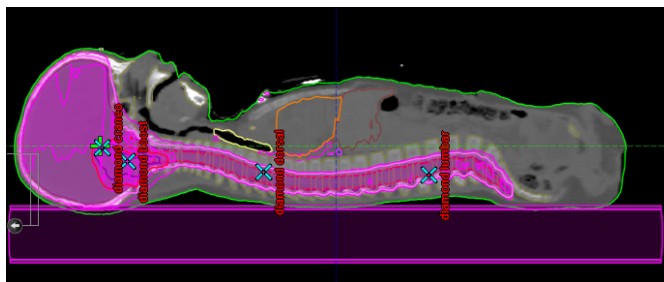


Imagen 3. Radioterapia con VMAT: irradiación craneoespinal y boost en lecho tumoral.

Por último, podemos ver que el seguimiento del paciente con RMN cerebrales periódicas y revisiones del desarrollo y posibles complicaciones tardías derivadas del tratamiento también forman parte del manejo terapéutico.

El tratamiento estándar actual del meduloblastoma consigue una supervivencia libre de enfermedad a los cinco años del 80% en el caso de riesgo estándar. La radioterapia se presenta como una parte fundamental para lograr la curación de la enfermedad. El paciente del caso clínico fue tratado con una forma de IMRT (VMAT), que era la técnica de elección en aquella fecha y que presenta ventajas frente a la radioterapia conformada tridimensional por la caída de la dosis a órganos sanos vecinos. No obstante, a día de hoy el paciente habría sido tratado con protonterapia, ya que las características de distribución de la dosis de radiación de los protones permiten reducir la dosis fuera del tumor en comparación con la radioterapia con fotones y así proteger a los órganos sanos adyacentes. Esto supone beneficios clínicos para el paciente por la disminución de la toxicidad y del riesgo de efectos secundarios crónicos.

Las principales secuelas que sufren los supervivientes del meduloblastoma infantil son neuropsicológicas. La irradiación craneoespinal con protones reduce la dosis al tejido cerebral sano fuera del lecho tumoral, lo que se traduciría en menores déficits intelectuales. En estudios que comparan la trayectoria intelectual entre pacientes tratados con protonterapia y pacientes tratados con radioterapia con fotones con un seguimiento durante cuatro años, el primer grupo obtuvo mejores resultados.¹⁶ Otras secuelas relacionadas con la radioterapia son la pérdida auditiva, problemas esqueléticos, alteraciones endocrinas, infertilidad, cataratas, accidentes cerebrovasculares y segundas neoplasias, siendo las más comunes los tumores cerebrales y de tiroides.⁹ La radioterapia con protones también parece disminuir algunos de estos problemas, aunque todavía hacen falta estudios con tiempos de seguimiento más largos. Por tanto, la aplicación de la radioterapia con protones pretende mejorar la

calidad de vida de los niños supervivientes del meduloblastoma manteniendo la alta tasa de supervivencia.

Por otro lado, hemos constatado que en la práctica clínica actual el perfil molecular del tumor no es importante a la hora de estratificar al paciente. Sin embargo, hay evidencias de que influye en la respuesta al tratamiento y pronóstico, por lo que su adición a la hora de clasificar a los pacientes según el riesgo permitiría una estratificación más precisa. Esto facilitaría que los tratamientos adyuvantes se apliquen de forma más dirigida, siendo más intensivos en los tumores más agresivos y menos en los casos más fácilmente curables, contribuyendo así a reducir los efectos deletéreos derivados del tratamiento.

En definitiva, hemos comprobado que la presentación y manejo terapéutico del meduloblastoma en la práctica clínica se corresponde con la literatura descrita y hemos verificado que la radioterapia tiene un papel esencial dentro del tratamiento multimodal, teniendo en cuenta que la técnica de elección a día de hoy sería la radioterapia con protones por sus beneficios clínicos.

7. CONCLUSIONES

El meduloblastoma es un tumor relevante dentro de las neoplasias infantiles; actualmente el tratamiento multimodal que combina la cirugía, radioterapia y quimioterapia consigue la curación con buenos resultados en el grupo de riesgo estándar. La radioterapia ejerce un papel fundamental en el tratamiento mediante la irradiación craneoespinal y boost del lecho tumoral, como se ha corroborado con el caso clínico desarrollado. No obstante, la toxicidad tardía inducida por la radiación deja secuelas en los supervivientes, la aplicación de la protonterapia pretende reducir los efectos dañinos aunque aún son necesarios estudios con mayor seguimiento para tener datos sólidos a este respecto. En el futuro, la estratificación más precisa de los pacientes según el riesgo permitirá optimizar los esquemas de tratamiento, con el objetivo de mejorar el pronóstico en los casos de alto riesgo y de mejorar la calidad de vida en los supervivientes.

8. **BIBLIOGRAFÍA**

1. El cáncer infantil [Internet]. [citado el 8 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
2. Pilas M, Toldos Ó, Muñoz AM, Salamanca J. Cáncer en el Hospital 12 de Octubre de Madrid. Evolución en la supervivencia. Años 1999-2016. An Pediatr (Barc) 2020;93:403-410.
3. Cáncer infantil en España [Internet]. [citado el 8 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.05-Texto.pdf>
4. Vázquez Gómez F, Carceller Ortega E, Lassaletta Atienza A. Tumores cerebrales en niños. Pediatr Integral 2021;XXV:357-366.
5. Martínez González MJ, García Ribes A, Garaizar Axpe C. Tumores cerebrales infantiles: diagnóstico y semiología neurológica. Protocolos de neurología. Protocolos de la AEP 2008;203-209.
6. Martínez León MI. Meduloblastoma pediátrico, revisión y puesta al día. Radiología 2011;53:134-145.
7. Clinical presentation, diagnosis, and risk stratification of medulloblastoma - UpToDate [Internet]. [citado el 13 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-risk-stratification-of-medulloblastoma?search=medulloblastoma&source=search_result&selectedTitle=2~48&usage_type=default&display_rank=2
8. Badal Iranzo MD. Tumores del sistema nervioso central. En: Manual práctico de Oncología radioterápica [Internet]. 2020 [citado el 15 de diciembre 2021] p. 325–40. Disponible en: <https://seor.es/wp-content/uploads/2020/03/Manual-Practico-de-Oncologi%CC%81a-Radioterapica.pdf>
9. Treatment and prognosis of medulloblastoma - UpToDate [Internet]. [citado el 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-medulloblastoma>

10. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) PNET 5 Medulloblastoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02066220>
11. von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, et al. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol* 2011;13:669-79.
12. Tratamiento del medulloblastoma y otros tumores embrionarios del sistema nervioso central infantil (PDQ®)–Versión para profesionales de salud - NCI [Internet]. 2008 [citado el 2 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-embrionarios-snc-infantil-pdq>
13. López de Sagredo JG, Ramos Albiac M, Peris Bonet R, Sánchez de Toledo Codina J. Oncología radioterápica pediátrica. En: Libro Blanco SEOR XXI Análisis de la situación, necesidades y recursos de la oncología radioterápica. Madrid: Editores Médicos, S.A. EDIMSA; 2010. p. 171–9.
14. Recomendaciones de la SEOR para la protonterapia en España. [Internet]. [citado el 6 de abril de 2022]. Disponible en: https://seor.es/wp-content/uploads/2020/02/Recomendaciones_Protonterapia_Completo_DIGITAL.pdf
15. Constine LS, Tarbell NJ. *Pediatric Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
16. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, Janzen L, Okcu MF, Grosshans DR, et al. Superior Intellectual Outcomes After Proton Radiotherapy Compared With Photon Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2020;38:454-61.

MEDULOBLASTOMA: A PROPÓSITO DE UN CASO



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

Autor: Sofía Lorena Espinal Matos.
Tutor: Pilar Alonso Martínez.
Servicio de Oncología Radioterápica HCUV.



INTRODUCCIÓN

- El cáncer es una importante causa de mortalidad en la edad pediátrica. Los tumores del SNC son los tumores sólidos más frecuentes en esta población y el meduloblastoma supone alrededor de un 20% de todos ellos.
- Su tratamiento se basa en la cirugía, radioterapia y quimioterapia en la mayoría de los casos. Se estratifica a los pacientes en tres grupos: menores de 3 años, riesgo estándar y alto riesgo. La práctica estándar de radioterapia consiste en la irradiación craneoespinal y un boost en el lecho tumoral. Clásicamente se ha realizado mediante radioterapia conformada tridimensional, pero en las últimas décadas técnicas novedosas como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y más recientemente la protonterapia se han convertido en las técnicas recomendadas, sobre todo la radioterapia con protones en los centros disponibles.

OBJETIVO

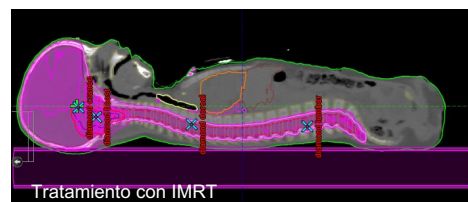
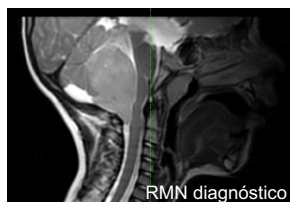
Realizar una revisión bibliográfica del meduloblastoma infantil destacando el papel de la radioterapia dentro del tratamiento y añadir un caso clínico para comparar la información obtenida con la práctica clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas seleccionando fuentes con información actualizada sobre el meduloblastoma y se consultó el protocolo vigente de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP).

RESULTADOS

- Se describe el caso clínico de un paciente de 4 años diagnosticado de meduloblastoma de riesgo estándar. Se comprobó que la presentación y manejo terapéutico del meduloblastoma en la práctica clínica habitual se corresponde con la información obtenida en la revisión realizada.
- Se constató que la radioterapia tiene un papel esencial dentro del tratamiento. El paciente descrito fue tratado con Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), la técnica más avanzada en el momento del tratamiento, con buena evolución tras 7 años de seguimiento. Cabe destacar que en el momento actual el paciente se trataría con protonterapia debido a sus ventajas dosimétricas, la repercusión que esto tiene en la preservación de tejido sano y el menor riesgo de efectos secundarios tanto agudos como crónicos.



CONCLUSIONES

- El meduloblastoma ocupa un lugar relevante en las neoplasias infantiles.
- La radioterapia juega un papel central en el tratamiento multimodal para lograr la curación, sobre todo en el grupo de riesgo estándar. La protonterapia permite una menor irradiación de tejidos sanos y disminuye el riesgo de efectos secundarios crónicos, entre ellos el déficit intelectual y los segundos tumores.
- Las futuras perspectivas en el tratamiento se orientan a mejorar el pronóstico en los casos de alto riesgo y a mejorar la calidad de vida en los supervivientes.

