

Radiocirugía como tratamiento complementario del meduloblastoma recidivado del adulto: respuesta ultratemprana

M.A. Pérez-Espejo*; B.M. Tobarra-González*****; C.J. Piqueras-Pérez*; J. Sola-Pérez***; A. Torroba***; A. Sánchez-Salinas****; J.M. Moraleda-Jiménez****; I. de la Fuente-Muñoz**; R. García-Fernández**; F. López-Soler**; J.F. Martínez-Lage* y J. Fernández-Pérez**.

Servicios de Neurocirugía*. Oncología Radioterápica**. Anatomía Patológica***. Hematología****. Radiofísica y Protección radiológica*****. Hospital Universitario “Virgen Arrixaca”. Murcia.

Resumen

Se analiza el papel de la radiocirugía en un caso de meduloblastoma multirrecidivado del adulto tras dos intervenciones, radioterapia fraccionada, quimioterapia y dos autotrasplantes. Se resalta la precocidad de la respuesta clínico-patológica al tratamiento radioquirúrgico.

PALABRAS CLAVE. Radiocirugía. Meduloblastoma desmoplásico. Recidiva de meduloblastoma del adulto.

Summary

The role of radiosurgery after multimodality treatment of recurrent desmoplastic adult medulloblastoma is analyzed. The ultra-early clinical and pathological response of this tumor to adjunctive radiosurgery is stressed.

KEY WORDS. Radiosurgery. Desmoplastic medulloblastoma. Recurrent adult medulloblastoma.

Introducción

El meduloblastoma se podría definir, de modo genérico, como una entidad clínico-patológica cerebelosa de origen neuroectodérmico, de “células pequeñas”. Entre sus características destaca una gran heterogeneidad, de forma que bajo el término “meduloblastoma” puede encuadrarse más de un tipo de tumor. La capa granular externa del cerebelo o las células del velo medular posterior se han postulado como sus loci originarios más característicos. Desde el punto de vista clínico, son más frecuentes en las dos primeras décadas de la vida¹⁷, mientras que una pequeña proporción aparece en la edad adulta e incluso en periodos más avanzados de la vida⁶. Clínicamente sus síntomas se deben a una afectación cerebelosa, síndrome de hipertensión endocraneal o diseminación cráneo-espinal. Desde el punto

de vista de la imagen, los meduloblastomas aparecen como masas que captan contraste, tanto en la TAC como en RNM, localizándose tanto en el vermis como en los hemisferios cerebelosos, rara vez se calcifican, mientras que sí que pueden mostrar extensión al espacio subaracnoideo. Su clasificación morfológica es múltiple, pero la variedad del caso que nos interesa, el llamado meduloblastoma difuso, focalmente de tipo desmoplásico (o desmoplástico), está relacionado con los llamados neuroblastomas cerebelosos, de características menos nodulares y con alto contenido en reticulina, que, al mismo tiempo, se asocian a un mejor pronóstico clínico. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, su matriz es inmunoreactiva para sinaptofisina, proteína asociada a los microtúbulos y beta tubulina III, entre otras⁹. Para su caracterización inmunohistoquímica completa se suelen estudiar también los siguientes parámetros: Ki-67 (antígeno KI-67, proteína codificada por el gen MKI-67), Bcl 2 (protooncogen “B-cell lymphoma 2”, marcador de apoptosis), vimentina, reticulina, p53 (gen p53, proteína de 53 Kilodáltons que se halla en el brazo corto del cromosoma 17) y el llamado hereceptest (test del “receptor del factor de crecimiento epidérmico humano”).

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 23 años al comienzo de su cuadro clínico, sin ningún antecedente de interés, futbolista aficionado, cuya clínica, de aproximadamente un mes de duración, se inició con cefalea de tipo holocraneal de difícil caracterización horaria, que se acompaña de náuseas pero no de vómitos. Progresivamente el paciente nota incoordinación en los movimientos seguida de vértigos. Fue atendido en principio por su neurólogo quien, tras solicitarle TAC craneal, observó la presencia de una lesión ocupante de espacio que se ubica, fundamentalmente, en hemisferio cerebeloso derecho. La radiografía de tórax y la analítica convencional fueron normales, así como el resto de la evaluación pre-quirúrgica protocolizada.

A finales de Octubre de 2005 es ingresado en Neurocirugía y a primeros de Noviembre es intervenido

Recibido: 1-09-11. Aceptado: 1-10-11.

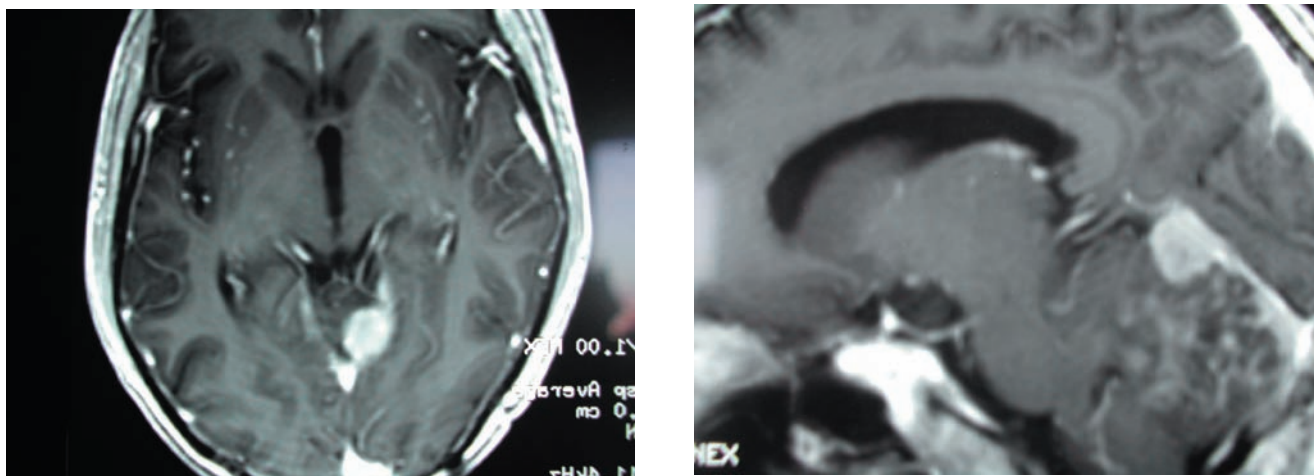


Figura 1. RNM mostrando recidiva nodular subtentorial de meduloblastoma.

mediante una craneotomía de fosa posterior con exéresis macroscópicamente completa de la tumoración, cuyo diagnóstico histológico intraoperatorio fue de “meduloblastoma desmoplásico grado IV OMS” con patrón de crecimiento de tipo nodular con “islotes pálidos”, células de pequeño tamaño y escaso citoplasma. Existía más de un 20% de mitosis visibles, un índice de apoptosis mayor del 10% y ausencia de diferenciación neuronal glial. El paciente tuvo un curso postoperatorio muy satisfactorio desapareciendo su síndrome cerebeloso, por lo que fue dado de alta siete días después de la intervención. A partir del segundo mes del postoperatorio, fue tratado con radioterapia con fotones de 6MeV, prescribiendo a la isodosis del 95%, recibiendo un total de 54 Gy en la fosa posterior más 36 Gy en el eje cráneo-espinal con un fraccionamiento de 180cGy/día cinco días por semana, presentando mucositis grado 2, emesis grado 3, plaquetopenia y neutropenia grado 2, astenia grado 2-3 y anorexia. Tras tratamiento con eritropoyetina para su recuperación hematológica, inició tratamiento con ciclofosfamida 1200mg/m² primer día, carboplatino AUC 6, segundo día (“Area Under the Curve” 6, tipo de cálculo dosificador para el carboplatino) y Etopósido 100mg/m² primero y segundo día, precisando disminución de dosis por neutropenia tras tercer y cuarto ciclo, recibiendo un total de 4 ciclos que finalizaron a mediados de 2006.

Fue repetidamente revisado tanto en consulta de Neurocirugía como de Oncología Radioterápica, sin clínica cerebelosa, Karnofsky de 100, no recidiva en las TACs tóraco-abdominales ni en RNMs cráneo-espinales.

A mediados de 2008, casi tres años más tarde de la intervención, comenzó de nuevo con un cuadro de sensación de mareo e inestabilidad en la marcha, evidenciándose en la RNM de ese momento una imagen compatible con recidiva en hemisferio cerebeloso derecho, mostrando en la exploración solo inestabilidad para la marcha. Fue reintervenido sin más dilación procediendo, de nuevo, a una resección

macroscópicamente total, cuyos especímenes revelaron una tumoración de idénticas características histológicas, con diferenciación neuroblástica (hacia glía con proteína ácida gliofibrilar –PAGF- positiva), y neural (con cromogranina positiva), y con el siguiente estudio inmunohistoquímico: KI 67 > 20%; Bcl 2 > 1,5%; reactividad positiva para vimentina, reticulina y sinaptofisina, y p53 positiva en menos del 10% de los núcleos. El diagnóstico final seguía siendo “meduloblastoma difuso, focalmente de tipo desmoplásico (grado IV de la OMS) con infiltración tumoral de meninge acompañante”. Ocho días más tarde, el paciente fue dado de alta a su domicilio con buen estado general aunque persistía la inestabilidad en la marcha. Un mes y medio después, el paciente fue sometido a dos trasplantes autólogos consecutivos con un intervalo de 12 días entre ellos, finalizando éstos a mediados de Octubre de 2008, siendo dado de alta afebril, con buen estado general y con una exploración física normal. En las sucesivas visitas el paciente se mantuvo estable hasta que en Abril del 2010 presentó un cuadro progresivo de sensación de inestabilidad con algún episodio de borrosidad visual y diplopia; en la exploración no se observó, sin embargo, síndrome cerebeloso ni afectación de pares craneales ni de vía piramidal. La RNM mostró edema en hemisferio cerebeloso derecho, muy discreto efecto masa sobre el IV ventrículo, sin imágenes de captación en lecho quirúrgico. Fue tratado con esteroides experimentando una notable mejoría. Tras ello se practicó punción lumbar en decúbito lateral que fue negativa para células neoplásicas. No obstante, días más tarde, comenzó de nuevo con cefalea, empeoramiento de la inestabilidad, diplopia y náuseas. En la exploración se evidenció afectación piramidal y cerebelosa bilateral con cierto predominio derecho (hiperreflexia, dismetría, nistagmus y habla característica); una nueva RNM reveló aumento del edema y aparición de un nódulo subtentorial derecho adyacente al lecho quirúrgico (Fig 1). En tales

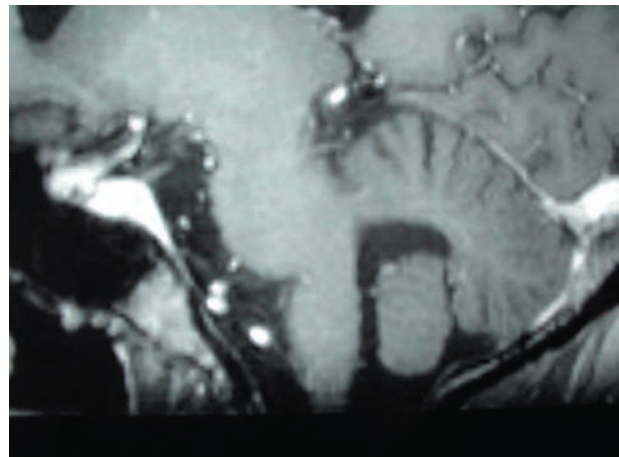
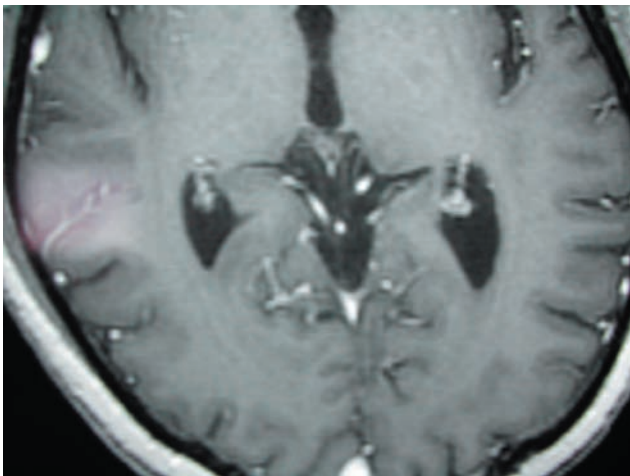


Figura 2. RNM realizada 1 mes más tarde del tratamiento con radiocirugía.

condiciones fue enviado a consulta para valorar tratamiento con radiocirugía.

Dos semanas más tarde, tras practicar nueva RNM en 3D con gadolinio y cortes finos, se caracterizó un blanco preciso en la localización ya señalada, cuyo volumen fue de 3,08cc. El paciente fue ingresado el 8 de Julio de 2010 y tras implantarle, bajo anestesia local, marco de Brain Lab, se realizó TAC con localizador estereotáctico, cuyas imágenes se fusionaron con las de RNM, planificándose el tratamiento (plan BrainScan) en un acelerador lineal "Precise" (Elekta) adaptado, con los siguientes parámetros: isocentros: 1; arcos: 6; colimador: 22,5mm; dosis de prescripción (al isocentro): 15Gy; dosis de cobertura (isodosis del 80%): 12Gy. El único órgano de riesgo que recibió radiación, aunque mínima (1,2Gy) fue el tronco cerebral. Sin mostrar ninguna incidencia inmediata, el paciente fue dado de alta a las 4 horas del tratamiento con medicación esteroidea progresivamente descendente.

Un mes más tarde (6 de Agosto de 2010) se realizó RNM craneal de control, observando desaparición completa del nódulo tratado, en lo que, consideramos, una respuesta ultraprecoz al tratamiento radioquirúrgico (Fig 2). Otra RNM realizada en Diciembre (5 meses más tarde) siguió mostrando ausencia completa de la lesión.

Discusión

Las más recientes clasificaciones sobre meduloblastomas han caracterizado cuatro variantes moleculares mediante determinación de los perfiles de expresión genética que incluye el estudio de las aberraciones en la copia de ADN; así se han podido agrupar, hasta ahora, en las siguientes variantes: WNT (genes o red de proteínas implicadas en el cáncer y la embriogénesis), SHH ("Sonic Hedgehog Homolog", gen inductivo de la formación de la zona ventral del tubo neural), grupo C y grupo D (KCNA 1, gen de los

canales de potasio), de los que el llamado grupo C (tumores con gen NPR-3 positivo, "Natriuretic Peptide Receptor C") presenta, al parecer, una tasa de supervivencia menor independientemente de la existencia o no de metástasis¹³. No obstante, es aún difícil de asegurar, mediante el estudio genético, que una determinada variedad de este tumor presente una mayor agresividad biológica¹⁶. Desde el punto de vista clínico está asumido que el meduloblastoma, en general, ha de ser tratado de forma multidisciplinar, incluyendo cirugía (del proceso primario y/o de sus recidivas), radioterapia fraccionada, quimioterapia (que incluye el uso de agentes radiosensibilizantes), biomedicación y radiocirugía^{2,4,7,10,18,19}. Las recidivas después de los tratamientos combinados señalados son, particularmente, una buena indicación, por los resultados obtenidos, para el empleo de la radiocirugía^{1,8,11,14}. En lo que al tipo desmoplástico se refiere, variedad que esencialmente es común en adultos, son pocos los trabajos que, presentando series bastante reducidas de pacientes, aplican sistemáticamente la radiocirugía, siempre, claro está, en conjunción con otros tratamientos^{3,5,15}. También, en lo que al meduloblastoma del adulto se refiere, son de resaltar los rarísimos casos publicados de aparición de este tumor como consecuencia de tratamientos previos con radioterapia fraccionada³. El caso que hemos presentado llama la atención por la precocidad de la respuesta al tratamiento con radiocirugía, con desaparición completa de la lesión tan solo un mes después del tratamiento. Tampoco se han observado cambios adversos en los tejidos tratados con radiocirugía o en áreas adyacentes, lo que no es un factor despreciable ni infrecuente, eso sí, en los meduloblastomas de la infancia¹². En general, la radiocirugía muestra sus efectos terapéuticos con el debido lapso de tiempo, que suele contarse en meses; si bien es cierto que los tumores con "cociente alfa/beta" alto (ratio de supervivencia celular), típico de las malignopatías -como el meduloblastoma- responden rápidamente

a la radiación, la mayoría de estos casos suele mostrar un buen control volumétrico de la lesión tratada transcurridos tiempos más o menos largos, siendo pocos los casos¹, y la mayor parte no adultos¹², que muestran una completa respuesta en un período tan corto, manteniendo ésta en los meses sucesivos. Contando, además, con el uso de otras técnicas radioquirúrgicas, sobre todo el Cyber Knife, una fase adicional del presente trabajo podría ser el estudio de la efectividad de la radiocirugía, además de sobre el propio tumor recidivado, sobre las metástasis a distancia que puedan producirse.

Conclusión

El caso que presentamos muestra una respuesta ultraprecoz al tratamiento con radiocirugía de un meduloblastoma multirrecidivado del adulto, lo que contribuye a consolidar esta terapia como parte integrante y habitual del tratamiento multifocal, en estadios avanzados, de este tipo de tumores, quedando por determinar en qué momento del curso clínico del mismo puede ser aún más útil su aplicación.

Bibliografía

1. Abe, M., Tokumaru, S., Tabuchi, K., et al.: Stereotactic radiation therapy with chemotherapy in the management of recurrent medulloblastomas. *Pediatr. Neurosurg.* 2006; 42: 81-88.
2. Aguilera, DG., Goldman, S., Fangusaro, J.: Bevacizumab and irinotecan in the treatment of children with recurrent/refractory medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Nov. 11 (on line). DOI 10.1002/pbc.22868.
3. Chan, MD., Attia, A., Tatter, SB., et al.: Radiation-induced adult medulloblastoma: a two-case report and review of the literature. *J. Neurooncol.* 2010; Oct. 9(on line). DOI 10.1007/s11060-010-0426-z
4. Gannett, DE., Hill, D., Hamilton, AJ., et al.: Paclitaxel as a radiosensitizer combined with fractionated radiotherapy in the treatment of recurrent medulloblastoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 1997; 20: 233-236
5. Germanwala, AV., Mai, JC., Tomycz, ND., et al.: Boost Gamma Knife surgery during multimodality management of adult medulloblastoma. *J. Neurosurg.* 2008; 108: 204-209.
6. Hazuka, MB., DeBiose, DA., Henderson, RH., et al.: Survival results in adult patients treated for medulloblastoma. *Cancer.* 1992; 69: 2143-2148.
7. Hodgson, DC., Goumnerova, LC., Loeffler, JS., et al.: Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 929-935.
8. Inoue, HK., Nakamura, M., Ono, N., et al.: Long-term

clinical effects of radiation therapy for primitive gliomas and medulloblastomas: a role for radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1993; 61 Suppl. 1: 51-8.

9. Katsetos, C.D., Frankfurter, A., Christiakos, S. Differential expression of neuronal class III beta-tubulin isotype and calbindin D28k in the developing human cerebellar cortex and cerebellar neuroblastic tumors ("medulloblastomas"). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1991; 50: 293.

10. Louis, E., Carpentier, A., Delattre, JY. Update on neuro-oncology. *Bull. Cancer.* 2002; 89: 131-137.

11. Milker-Zabel, S., Zabel, A., Thilmann, C., et al.: Results of three-dimensional stereotactically-guided radiotherapy in recurrent medulloblastoma. *J. Neurooncol.* 2002; 60: 227-233.

12. Nath, S.K., Carmona, R., Rose, B.S., et al.: Observed magnetic resonance imaging changes in pediatric patients treated with stereotactic radiosurgery for intracranial tumors. *Childs Nerv. Syst.* 2010; Oct. 7(on line). DOI 10.1007/s00381-010-1288-6

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

14. Patrice, S.J., Tarbell, N.J., Goumnerova, L.C., et al.: Results of radiosurgery in the management of recurrent and residual medulloblastoma. *Pediatr. Neurosurg.* 1995; 22: 197-203.

15. Rieken, S., Gaiser, T., Mohr, A., et al.: Outcome and prognostic factors of desmoplastic medulloblastoma treated within a multidisciplinary treatment concept. *BMC Cancer.* 2010; 10: 450.

16. Russel, M.F.: New concepts in organ site research on medulloblastoma: genetics and genomics. *Future Oncol.* 2010; 6: 1229-1231.

17. Scheithauer, B.W., Meyer, F.B., Smithson, W.A., et al.: Medulloblastoma. I. Clinical, diagnostic and therapeutic overview. *J. Child Neurol.* 1992; 7: 142-155.

18. Suh, J.H., Barnett, G.H.: Stereotactic radiosurgery for brain tumors in pediatric patients. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2003; 2: 141-146.

19. Woo, C., Stea, B., Lulu, B., et al.: The use of stereotactic radiosurgical boost in the treatment of medulloblastomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 761-764.

Pérez-Espejo, M.A.; Tobarra-González, B.M.; Piqueras-Pérez, C.J.; Sola-Pérez, J.; Torroba, A.; Sánchez-Salinas, A.; Moraleta-Jiménez, J.M.; de la Fuente-Muñoz, I.; García-Fernández, R.; López-Soler, F.; Martínez-Lage, J.F.; Fernández-Pérez, F.: Radiocirugía como tratamiento complementario del meduloblastoma recidivado del adulto: respuesta ultratemprana. *Neurocirugía* 2011; 22: 554-557.