

Aspectos Clínicos - Terapéuticos de los Meduloblastomas

ARTÍCULO ORIGINAL

Autor: *Dr. Enrique Orrego Puelles.

*Neurocirujano Oncólogo. Dpto.
Neurocirugía Oncológica-INEN

RESUMEN

Presentamos los resultados del manejo integral de 84 pacientes con Meduloblastoma, operados en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas entre 1984 y 1997. El Objetivo principal fue analizar los resultados del tratamiento quirúrgico y complementario con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT). Material y Métodos: la población de estudio fue 56 niños y 28 adultos (edad media, 14,5 años). Los síntomas y signos más frecuentes fueron cefalea, náuseas-vómitos, alteración de la marcha, ataxia, incoordinación, papiledema y nistagmo. En el 62% el tumor se localizó en el vermis y en 38% en hemisferio cerebeloso. En niños fue más frecuente en la línea media (77,6%) y en adultos en hemisferio cerebeloso (73%). Resultados: La tomografía y resonancia magnética mostraron un tumor con captación de contraste en 69% e hidrocefalia en el 86%. En 70,2% se realizó resección total y en 29,8% resección subtotal. La mortalidad operatoria fue 9,5% (ocho casos). Todos los pacientes recibieron RT: 35 Gys holocraneal, 35 Gys a columna y un refuerzo de 15 Gys a fosa posterior. La media de sobrevida global fue 61,4 meses y la sobrevida a cinco años fue 54%. La media de sobrevida en 44 pacientes que recibieron QT fue 66 meses y en 28 casos que no recibieron QT fue 38 meses, con diferencias estadísticamente significativas en sobrevida, LogRank $p < 0,05$. La media de sobrevida en 28 adultos fue 75 meses y en 48 niños fue 48 meses, con diferencias estadísticamente significativas en sobrevida, LogRank $k p < 0,05$; la sobrevida a cinco años en adultos y niños fue de 86% y 35% respectivamente. De 33 niños sometidos a resección total y 15 niños con resección subtotal, la media de sobrevida fue 51 y 36 meses respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas en sobrevida, Log Rank $p < 0,035$. En 32 pacientes con meduloblastoma de "Riesgo Bajo" la media de sobrevida fue 88 meses y en 44 pacientes con "Riesgo Alto", 38 meses, existió diferencias estadísticamente significativas en sobrevida, Log Rank $p < 0,02$; la sobrevida a cinco años en pacientes con "Riesgo bajo" y "Riesgo alto" fue 90% y 24% respectivamente. La sobrevida libre de enfermedad a cinco años en 28 adultos y 48 niños fue 64% y 23% respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas, Log Rank $p < 0,04$.

En la presente serie se encontró que la condición ser adulto, la resección total, la quimioterapia y el meduloblastoma de "Riesgo Bajo", fueron factores de buen pronóstico en sobrevida.

SUMMARY

We have results of the integral treatment of 84 cases of medulloblastoma operated in the Neoplastic Diseases Institute between 1984 and 1997. Objective: to analyze the results of the surgical treatment and complementary with chemotherapy and radiotherapy. Clinical Material and Methods: Fiftysix patients were under the age of 15 years and 28 were adults. The patients' age ranged from 1-40 years (median age 14,5 years). The most common presenting symptoms and signs were headache, vomiting, disturbance of walk, ataxia, incoordination, papilledema and nistagmus. Topographic tumor: cerebellar vermis in 62% and cerebellar hemispheric in 38%. In children was more frequent in vermis 77,6% and in adults in cerebellar hemispheric 73%. Results: Computed Tomographic and Magnetic Resonance: hiperintense tumor in 69% of patients, with associated hidrocefalia in 86%. In 70,2% was accomplished gross total resection and subtotal resection in 29,8%. Expired eighth patients (9,5%) in the postoperative. All the patients received whole-brain (35 Gy) and spinal radiation therapy (35 Gy), with additional boost to the posterior fossa (15 Gy). The global survival mean was 61,4 months. The survival mean in 44 patients with chemotherapy was 66 months and in 28 patients without chemotherapy was 38 months, with statistically significant difference, Log Rank $p < 0,05$. The survival mean in 28 adults was 75 months and in 48 children was 48 months, with statistically significant difference, Log Rank $p < 0,05$. The survival to five years in adults and children was 86% and 35% respectively. From 33 children with gross total resection and 15 children with subtotal resection, the survival mean was 51 months and 36 months respectively, with statistically significant difference, Log Rank $p < 0,035$. In 32 patients with low risk medulloblastoma, the survival mean was 88 months and in 44 patients with high risk, the survival mean was 38 months, with statistically significant difference, Log Rank $p < 0,02$. The survival disease free to five years in 28 adults and 48 children was 64% and 23% respectively, with statistically significant difference, Log Rank $p < 0,04$.

In the study present to be adults, the gross total resection, the quimiotherapy and low risk medulloblastoma, were factors of good pronostic in survival.

Palabras claves: * Medulloblastoma * Radioterapia * Tumor Neuro-Ectodérmico Primitivo * Quimioterapia

Key words: Medulloblastoma * Primitive NeuroEctodermal Tumor * Radiotherapy * Chemotherapy

INTRODUCCIÓN

Desde hace dos décadas, los meduloblastomas han sido clasificados como tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP), son tumores malignos, altamente celulares, formado por células pequeñas, redondas u ovals, no diferenciadas, con núcleo hiperromático, llamadas "blue cell". El TNEP es el tipo más común de las neoplasias neuroepiteliales embrionarias y pueden presentarse en el vermis o hemisferios cerebelosos, glándula pineal, hemisferios cerebrales, tronco cerebral y médula espinal. Estos tumores comúnmente se diseminan al espacio subaracnoideo espinal (1).

El cuadro microscópico se caracteriza por una población densamente celular y presencia de núcleo pequeño y redondo que ocupa casi la totalidad de la célula y un citoplasma escaso. Estos tumores están compuestos por células neuroepiteliales no diferenciadas o células con diferenciación astrocítica, neuronal, ependimaria o melanocítica o una combinación de estas (2).

Los meduloblastomas representan el 20% de los tumores intracraneales en niños y un tercio de los tumores de fosa posterior en este grupo de edad (3).

Hace 40 años, el tratamiento era cirugía y RT, con una supervivencia de 53% a tres años; actualmente con QT la sobrevida es de 65% a cinco años (4).

Son tumores con alta diseminación leptomenígea espinal yuxtacraneal (5).

Los pacientes con meduloblastoma, típicamente se presentan con síntomas de hipertensión endocraneana por hidrocefalia obstructiva que es la causa de los síntomas iniciales; más tarde aparece incoordinación, ataxia, nistagmos. La duración promedio de los síntomas es de 6-7 semanas (6).

En Tomografía Axial Computarizada (TAC) y en Resonancia Magnética (RM) se observa que estos tumores son hipercaptadores de contraste, localizados frecuentemente en el vermis cerebeloso (75%) y en 25% de casos en hemisferios; con hidrocefalia asociada en el 75%-80% de casos (7).

El meduloblastoma típicamente viene del velo medular y su vascularización es por la arteria cerebelosa postero-inferior; en un tercio de casos, hay infiltración en la región dorsal del tronco cerebral al momento del diagnóstico (8).

La RT se administra en pacientes mayores de tres años y la dosis es de 35 Gy al cráneo, 35 Gy a columna y un adicional a fosa posterior de 15 Gy (9).

Se administra QT después de la RT, el protocolo más usado es con Vincristina, Procarbazina y Prednisona (10-12 cursos). En menores de tres años se administra primero la QT, para retrasar u obviar la radioterapia (10).

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo retrospectivo, analítico y descriptivo; se realizó con 84 pacientes operados en el INEN (1984-97), 48 mujeres y 36 hombres. El rango de edad fue de 1 - 40 años; la edad promedio para todos los casos fue 14,5 años.

El tiempo de sobrevida se calculó por el Método del Producto de los límites de Kaplan-Meier. La comparación de curvas de sobrevida con el Logaritmo del Rango, con validez estadística menor del 5% (p<0.05). Se usó el Software SPSS 9,0 para Windows 2000.

Se usaron los siguientes términos aceptados internacionalmente:

1. Meduloblastoma de "Riesgo Bajo: tumor de menor de 3 cm, limitado al vermis o línea media, puede invadir una es-

tructura adyacente, con LCR negativo a células tumorales. Meduloblastoma de "Riesgo Alto", el tumor invade dos o más estructuras adyacentes al cuarto ventrículo, foraminas laterales o medial, puede involucrar el tercer ventrículo o médula cervical y células tumorales en LCR o nódulos en médula espinal, con o sin metástasis extraneural.

2. Regla de Collins: Establece que si un paciente sobrevive libre de recurrencia, el tiempo equivalente a la edad al momento del diagnóstico patológico más nueve meses, entonces se considera que está curado.

RESULTADOS

En niños, los síntomas más frecuentes fueron náuseas-vómitos en 40 casos (71,4%), alteración de la marcha en 31 casos (55,3%), cefalea en 27 casos (48,2%); y los signos a su ingreso, marcha atáxica en 34 pacientes (60,7%), incoordinación cerebelosa en 22 pacientes (39,3%), papiledema en 16 casos (28,6%). Tabla 1.

**TABLA 1
SÍNTOMAS Y SIGNOS AL INGRESO EN 56 NIÑOS**

SÍNTOMAS	Casos	%	SIGNOS	Casos	%
Náuseas - Vómitos		71,4	Ataxia	34	60,7
Alteración de marcha	31	55,3	Incoordinación	22	39,3
Cefalea	27	48,2	Nistagmo	20	35,7
Letargia	13	23,2	Papiledema	16	28,6
Irritabilidad	11	19,6	Hemiparesia	8	14,3
Déficit visual	7	12,5	Paresia 6to. N.C.	7	12,5
Lateralización cabeza	5	8,9	Macrocefalia	6	10,7
Disartria	4	7,1	Amaurosis	3	5,4
Convulsiones	3	5,3	Somnolencia	2	3,6

En adultos, los síntomas de mayor presentación fueron cefalea en 21 pacientes (75%), náuseas-vómitos en 18 casos (64,3%), alteración de la marcha en 15 casos (53,6%); y los signos en la primera consulta, ataxia en 19 pacientes (67,8%), incoordinación cerebelosa en 15 pacientes (53,5%), papiledema en 14 casos (50%). Tabla 2.

**TABLA 2
SÍNTOMAS Y SIGNOS AL INGRESO EN 28 ADULTOS**

SÍNTOMAS	Casos	%	SIGNOS	Casos	%
Cefalea	21	75	Ataxia	19	67,8
Náuseas-Vómitos	18	64,3	Incoordinación	15	53,5
Alteración Marcha	15	53,6	Papiledema	14	50
Disartria	8	28,5	Nistagmo	10	35,7
Déficit Visual	7	25	Disartria	5	17,8
Diplopia	5	17,8	Hemiparesia	4	14,3
Letargia	2	7,1	Paresia 6to. N.C.	3	10,7
Déficit motor	2	7,1	Rigidez de Nuca	2	7,2
Convulsiones	1	3,6	Amaurosis	1	3,6

El análisis global de todos los casos mostró que en 52 pacientes (61,9%) la localización del tumor fue en vermis y en 32 casos (38,1%) en hemisferio cerebeloso.

De 56 niños: en 46 casos (82,1%) el tumor se localizó en vermis cerebeloso y en 10 pacientes (17,9%) en hemisferio cerebeloso (relación 4 a 1).

De 28 adultos: en seis casos (21,4%) el tumor se localizó en vermis y en 22 pacientes (78,6%) en hemisferio cerebeloso (relación 1 a 4).

En 53 pacientes (63,1%), la TAC cerebral mostró tumor hiperdenso con captación de contraste; en 11 casos (20,2%) fue isodenso con captación de contraste y en 14 pacientes (16,6%) hipodenso con escasa o nula captación de contraste. Setenta y cuatro pacientes (86%) presentaron hidrocefalia al momento del ingreso.

La RM (40 casos) mostró tumor hipointenso en T1, con captación de contraste en 28 pacientes (70%) y en 12 casos (30%) captación débil o sin captación de contraste; en T2 hiperintenso o "brillante" en todos los casos. Figs. 1, 2, 3 y 4.



Fig. 1. RM de cerebro, T1, corte sagital muestra un meduloblastoma hipointenso, ocupa el cuarto ventrículo, produce severo efecto de masa sobre el tronco cerebral.

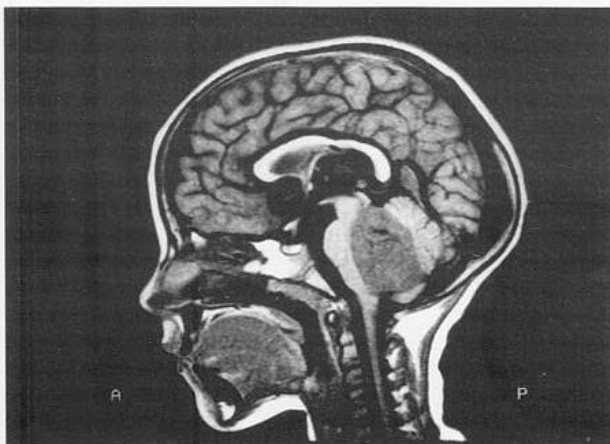


Fig. 2. RM de cerebro, T1-Gd., meduloblastoma captador de contraste en forma heterogénea e infiltra la pared posterior del tronco cerebral.

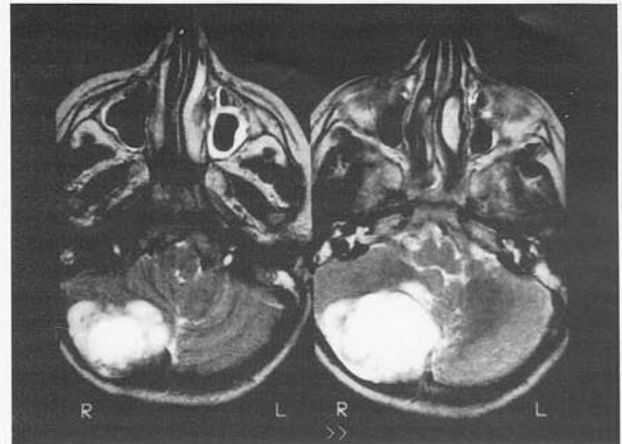


Fig. 3. RM de cerebro, T1, corte transversal, meduloblastoma en cerebelo derecho, no capta contraste, con áreas de necrosis en su interior.

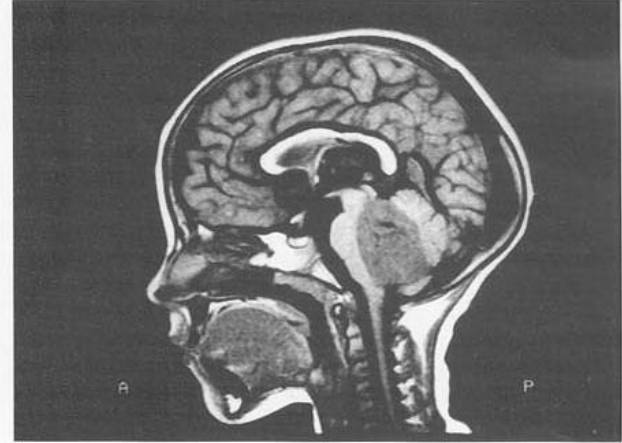


Fig. 4. RM de cerebro, T2, muestra el aspecto hiperintenso del meduloblastoma.

En 59 pacientes (10,2%) se realizó resección total y en 25 (29,8%) resección subtotal que se confirmó con una TAC o RM en el postoperatorio.

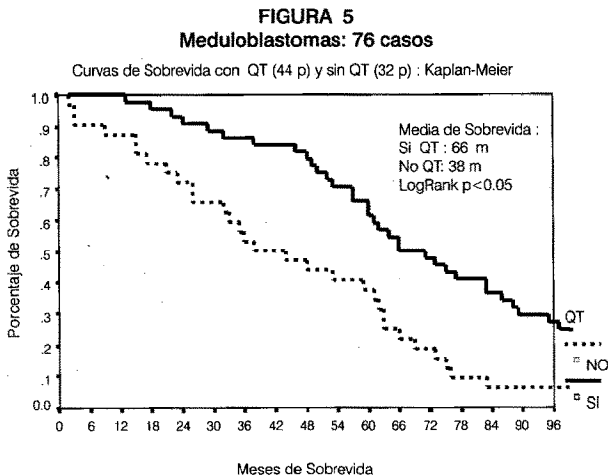
Las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron: neumoencéfalo en 20 casos (23,8%), sangrado de lecho operatorio en 10 casos (11,9%), mutismo en dos casos (2,4%), neumonía en dos pacientes (2,4%) e infección de la válvula en un caso (4,1%). La Mortalidad Operatoria fue 9,5% (8 casos).

Se usó la clasificación de Rubinstein y Northfield: 59 casos (70,2%) meduloblastoma clásico, 21 (25%) meduloblastoma desmoplásico y cuatro (4,8%) mixtos con otra diferenciación celular (neuronal en tres y glial en un caso), Tabla 3. En niños, el tumor más frecuente fue el clásico (relación 6:1) y en adultos no existió predominancia.

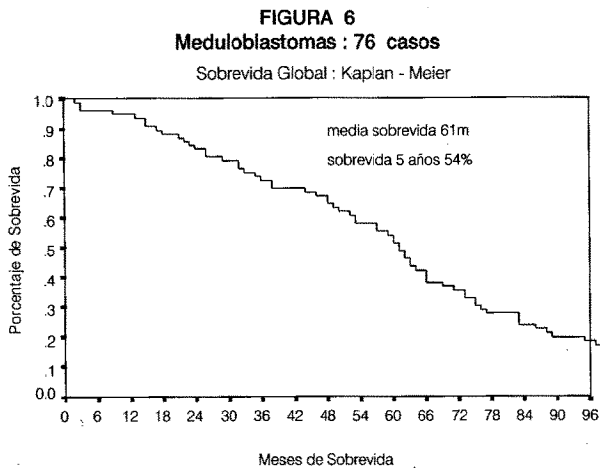
Setenta y dos casos recibieron radioterapia; la dosis fue 35 Gys a cráneo total, 35 Gys a columna vertebral y un refuerzo de 15 Gys a fosa posterior.

Se administró quimioterapia en 44 casos (10-12 cursos), con Vincristina 2 mg IV(días 1° y 8°), Procarbazina 150 mg/día (14 días) y Prednisona 60 mg/día (14 días); 32 pacientes no recibieron quimioterapia por falta de dinero.

La media de supervivencia en 44 pacientes que recibieron quimioterapia fue 66 meses y en 32 casos que no se administró, fue 38 meses; existió diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, Log Rank $p < 0.05$. Figura 5.

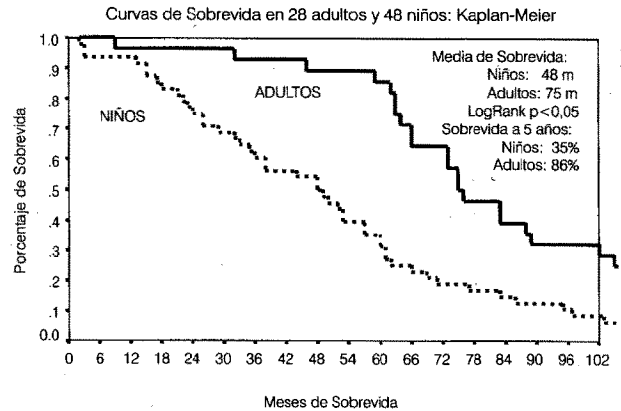


La media de supervivencia global para todos los casos fue 61,4 meses. La supervivencia a cinco años fue de 54%. Figura 6.



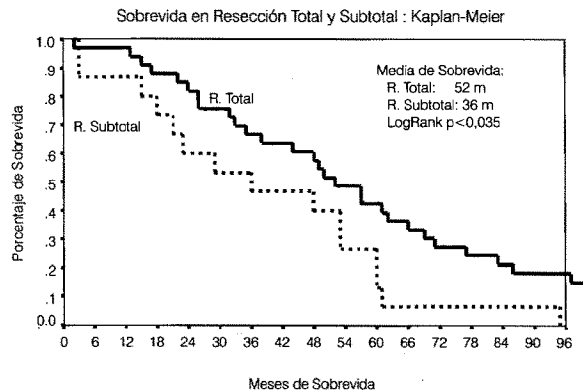
La media de supervivencia en 28 adultos fue 75 meses y en 48 niños fue 48 meses, existió diferencias estadísticamente significativas en supervivencia, Log Rank $p < 0.05$. La supervivencia a cinco años en adultos y niños fue 86% y 35% respectivamente. Fig. 7.

FIGURA 7
Meduloblastomas: 76 casos



Cincuenta y uno pacientes ingresaron a operarse con un Karnofski de 70-100 Y 25 casos con Karnofski de 40-60. En el postoperatorio 69 pacientes (89,6%) alcanzaron un Karnofski de 70-100 y siete casos permanecieron con puntaje de 40-60. De 48 niños: en 33 casos se realizó resección total y en 15 resección subtotal, la media de supervivencia fue 52 y 36 meses respectivamente, existió diferencias estadísticamente significativas en supervivencia en ambos grupos, Log Rank $p < 0,035$. Figura 8.

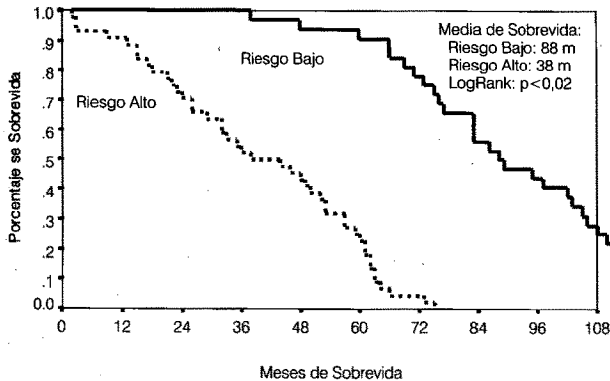
FIGURA 8
Meduloblastomas en 48 Niños



De 28 adultos, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en supervivencia en los grupos resección total y subtotal, Log Rank $p < 0,46$.

En 32 pacientes con meduloblastoma "Riesgo Bajo", la media de supervivencia fue 88 meses y en 44 pacientes con "Riesgo Alto", la media de supervivencia fue 38 meses; existió diferencias estadísticamente significativas en supervivencia en ambos grupos, Log Rank $p < 0,02$. la supervivencia a cinco años fue de 90% y 24% para los grupos de riesgo bajo y riesgo alto respectivamente. Figura 9.

FIGURA 9
Meduloblastomas: Riesgo Bajo (32 p) y Riesgo Alto (44 p)
Curvas de Sobrevida: Kaplan-Meier



Se realizó derivación ventrículo-peritoneal en el preoperatorio en 14 casos y en el postoperatorio en 10 pacientes. La presencia de hidrocefalia no constituyó un factor de mal pronóstico en la sobrevida; no influyó realizar la derivación ventrículo-peritoneal en el pre o postoperatorio. Shunt I No shunt: Log Rank $p < 0,34$. No existió una relación directa entre la derivación ventrículo-peritoneal y diseminación de la enfermedad.

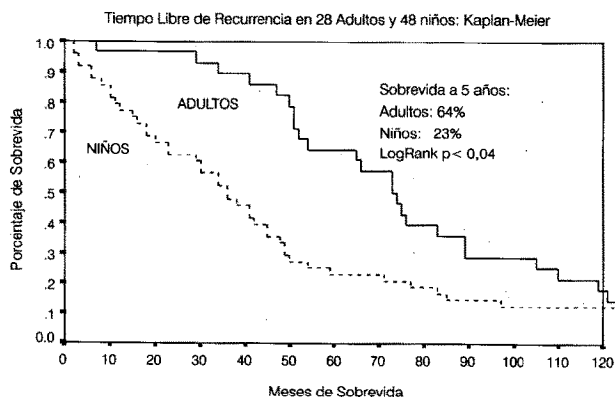
Treinta y cuatro casos (44,7%) desarrollaron recurrencia tumoral: en 24 pacientes a nivel espinal predominantemente cervical, en ocho casos en fosa posterior y en dos pacientes en lóbulo frontal y parietal respectivamente. Seis pacientes adultos que desarrollaron recurrencia en fosa posterior, fueron reoperados con resección total, cinco casos aún sobreviven al cierre del presente estudio, con un rango de sobrevida de 42 a 105 meses.

Metástasis extraneural se presentó en seis casos, en cuatro a nivel pulmonar y en dos casos a nivel óseo y pulmonar.

Dos niños desarrollaron un segundo tumor primario intracraneal (meningioma): 133 y 43 meses post radioterapia.

El tiempo libre de recurrencia a cinco años en 28 adultos y 48 niños fue 64% y 23%, existió diferencias estadísticamente significativas en sobrevida en ambos grupos, Log Rank $p < 0,04$. Figura 10.

FIGURA 10
Meduloblastomas : 76 casos



Nueve pacientes, cumplieron los criterios de la Regla de Collins y al cierre del presente estudio se consideran que están curados.

DISCUSIÓN

En Estados Unidos de Norte América, la incidencia anual de meduloblastomas en niños y adultos es de 1,5 y 0,2 casos nuevos por cien mil habitantes. En el Perú no se conoce la incidencia anual para este tipo de enfermedad.

En el INEN, la frecuencia hospitalaria relativa es de 6,6% de todos los tumores primarios intracraneales, el 14,6% y el 2,6% de los tumores intracraneales en niños y adultos respectivamente.

En niños, el meduloblastoma constituye un cuarto de los tumores de fosa posterior. Su presentación en adultos es menos frecuente y rara después de los 40 años (11). No existe predominancia en el sexo (12,13).

En nuestra serie, el 67% se presentó en niños y el 33% en adultos; la edad promedio para todos los casos fue 14,5 años (Rango: 1 - 40 años); la edad promedio en niños fue 7,8 años y en adultos de 27,3 años; no existió predominancia en el sexo.

Todas las series revisadas dan un mayor tiempo de sobrevida en adultos (14).

Coulbois (15) en su serie de 22 pacientes adultos con meduloblastoma, tratados con resección total más RT craneoaxial y QT, reporta una sobrevida a cinco años de 71%. Greenberg (16), en su serie de 17 casos adultos tratados con resección total más RT craneoaxial y QT, comunica una media de sobrevida de 68 meses. Chan (17), en su serie de 32 pacientes adultos, comunica una sobrevida global a cinco y ocho años de 83% y 45% respectivamente. Brandes (18) comunica una media de sobrevida a cinco y 10 años de 55% y 45% respectivamente, con resección total, más RT craneoaxial y QT (cisplatino, etopósido y ciclofosfamida) en pacientes de "Riesgo Alto". Giordana (19) en 45 pacientes adultos, comunica una media de sobrevida a cinco años de 70%.

En nuestra serie la media de sobrevida en adultos fue 75 meses y en niños 48 meses, existió diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Log Rank $p < 0,05$. Todas las series reportadas en niños comunican el inicio de la enfermedad con síntomas de hipertensión endocraneana y compromiso cerebeloso (20, 21).

En la presente serie los síntomas más frecuentes en niños también estuvieron relacionados con hipertensión endocraneana: náuseas-vómitos en 71%, cefalea -irritabilidad en 68% y los signos de mayor presentación correspondieron a compromiso cerebeloso: ataxia, incoordinación y nistagmo en 61%, 39% y 36% respectivamente. En adultos los síntomas de mayor presentación fueron de hipertensión endocraneana: cefalea en 75%, náuseas-vómitos en 64% y la explicación radica en que se presentaron a la primera consulta con tumores en fosa posterior de gran tamaño, de 4-6 cm de diámetro mayor, que producía hidrocefalia severa.

Las imágenes de la RM han superado en calidad a la TAC por la alta resolución y por contar con plano tridimensional; en niños estos tumores se localizan con más frecuencia en vermis (75%) y en adultos en hemisferio cerebeloso. En la secuencia T1 se observa un tumor generalmente hipointenso y en más del 80% de casos con gran captación de contraste; en T2 "brillante" o hiperintenso. En la presente serie, en niños el tumor se localizo

cuatro veces más frecuente en vermis y en adultos fue más frecuente en hemisferio cerebeloso; la TAC cerebral mostró que en cerca de dos tercios de casos el tumor fue hiperdenso y con gran captación de contraste e hidrocefalia asociada en el 86% de casos. La RM mostró tumor hipointenso en T1 y con captación de contraste en el 70% de pacientes e hiperintenso en T2 en todos los casos.

El tratamiento del meduloblastoma ha cambiado sustancialmente en los últimos 20 años. Bailey y Cushing fueron los primeros en plantear la cirugía y RT. La terapia multimodal con RT y QT complementaria a la resección quirúrgica total es la que da mejores resultados en sobrevida. Algunos autores encuentran que hay una relación directa entre resección quirúrgica total y el incremento en sobrevida. La mayor cantidad de tumor extirpado es considerado como un factor de buen pronóstico. Modha (22) analiza 36 niños con meduloblastoma y no encuentra diferencias estadísticamente significativas en resección total/subtotal, en la localización vermis/hemisferio cerebeloso, con o sin hidrocefalia al momento del diagnóstico, tampoco en relación a la derivación ventrículo-peritoneal en el pre/postoperatorio; en cambio la QT produjo una mejora en la media de sobrevida a cinco años de 54%. En 28 adultos de la presente serie, no existió diferencias estadísticamente significativas en sobrevida en los grupos que fueron sometidos a resección total (18 pacientes) y subtotal (10 pacientes); en cambio, de los 48 niños, la media de sobrevida en 33 casos con resección total fue 52 meses y en 15 con resección subtotal, la media de sobrevida fue 36 meses, existió diferencias estadísticamente significativas en sobrevida, Log Rank $p < 0,035$.

Shcherbenko (23) comunica un caso de desmielinización después de ser irradiado en fosa posterior y cerebro. Todd (24), comunica hipotiroidismo en el 62% de niños que recibieron RT cráneoaxial y en 50% de casos el rendimiento escolar fue regular a malo. Packer (25) comunica un caso de mutismo en el postoperatorio de un niño con meduloblastoma. Se conoce que el mutismo se puede presentar en algunos pacientes sometidos a resección quirúrgica de tumores del vermis del cerebelo, en quienes se ha realizado un abordaje amplio de la mitad superior del vermis; esto se ha comprobado con estudios de RM en el postoperatorio. Saguchi (26) comunica un caso de mutismo en un niño de siete años, en el postoperatorio inmediato de meduloblastoma, en este caso la RM mostró atrofia del vermis del cerebelo y de ambos hemisferios cerebelosos. El SPECT (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotonos) con Tc 99, reveló una disminución del flujo cerebral en ambos tálamos, lóbulos frontales medios, lóbulo temporal izquierdo, vermis cerebeloso y hemisferios cerebelosos; con el incremento del flujo cerebral se produjo normalización del lenguaje. El mecanismo del desarrollo del mutismo puede haber comprometido daño del vermis cerebeloso durante la operación, del núcleo dentado izquierdo frecuentemente infiltrado por el tumor y del núcleo dentado derecho afectado por disturbio circulatorio, secundario a edema agudo en el postoperatorio; los hallazgos SPECT sugieren que el mutismo estuvo asociado a una hipofunción circulatoria y metabólica en el área motora suplementaria mediada por la vía dento-tálamo-cortical. En nuestra serie se presentaron dos casos de mutismo en niños en el postoperatorio inmediato, que duraron 60 y 28 días, ambos retornaron a un lenguaje normal. Otra complicación fue sangrado de lecho operatorio que en ocho casos fue la causa de fallecimiento en los primeros días del postoperatorio.

Greenberg (16), comunica toxicidad por QT: neuropatía periférica por vincristina en cinco casos, pérdida parcial de la audición en siete, neutropenia y trombocitopenia en seis pacientes y nefrotoxicidad en dos casos. En la presente serie, dos pacientes desarrollaron toxicidad por QT y fue necesario suspender el tratamiento; mielotoxicidad por RT se presentó en 12 casos (16,7%) y en todos ellos fue de magnitud leve que no motivó la suspensión de la radioterapia.

Palmer, Kieffer-Renaux y Walter (27,28,29), informan pérdida del cociente intelectual en niños tratados con RT, se presentó déficit intelectual, por disminución de la fluencia verbal, motricidad fina, de la capacidad de pronunciar una lista de palabras en forma inmediata; sus hallazgos sugieren que la dosis de RT aplicada al cerebro influye en el lenguaje verbal y no verbal en niños con meduloblastoma y deben planearse programas de tratamiento y rehabilitación. En la presente serie se comprobó bajo rendimiento escolar en seis pacientes que obligó en dos casos a suspender la actividad escolar y en cuatro pacientes a ingresar a colegios especiales.

Helseth y Belza (30,31) comunican una mortalidad operatoria de 13% y 9%; la mortalidad operatoria en nuestra serie fue 9.5% (8 casos).

Chang y Brandes (17,18) encuentran que las mejores condiciones neurológicas en el preoperatorio se tradujo en recuperación satisfactoria en el postoperatorio; en nuestra serie el 76% de casos con Karnofski 70-90 preoperatorio, mejoró a 90% en el postoperatorio y en pacientes con Karnofski 40-60 preoperatorio, siete tuvieron malos resultados postoperatorios.

No existe ninguna evidencia que muestre mejor pronóstico de vida en los grupos de meduloblastoma clásico y desmoplásico, como lo demuestra las series de Müller (32), Miles y Bhandari (33), Cushing (34), Ingraham (35), Spitz (36), Rubinstein (37), Choux (38), Dhellemmes (39); en nuestra serie, no encontramos diferencias en sobrevida, en los grupos clásico y desmoplásico en niños ni en adultos.

El manejo integral del meduloblastoma, incluye la dosis de RT, tipo de QT o cual debe ser primero, aún no está bien definido; en suma las estrategias para un manejo efectivo, puede resultar en severas secuelas neuroendocrinas y psicológicas.

El meduloblastoma es un tumor radiosensible, la dosis recomendada para controlar al tumor es de 35 Gy a cráneo total, 35 Gy a columna vertebral y un adicional de 15 Gy a fosa posterior (niños mayores de tres años).

El Grupo Oncológico Pediátrico (GOP) y el Children Cancer Group (CCG), probaron la eficiencia de radioterapia en dosis estándar (36 Gy) y en dosis reducida (23,4 Gy) en una serie de 126 niños con meduloblastoma y concluyen que la RT en dosis reducida incrementa el riesgo de recurrencia temprana y disminuye el tiempo de sobrevida (40).

Marchant (41) del St. Jude Children's Research Hospital, comunica los beneficios de la RT craneoaxial en mayores de tres años con 35 Gy a cráneo total, 30 Gy a columna vertebral y un adicional de 15 Gy a fosa posterior. Shcherbenko (23), en su serie de 37 niños con meduloblastoma sometidos a resección total y subtotal, administró 35 Gy al cerebro, 35 Gy a la médula espinal, mas un boost de 15 Gy a fosa posterior, con buenos resultados de sobrevida. En la presente serie, cuatro pacientes fallecieron en el segundo y tercer mes del postoperatorio, por problemas relacionados con la enfermedad de fondo. Setenta y dos casos recibieron RT cráneoaxial, 35 Gy a cráneo total, 35 Gy a columna y un boost de 15 Gy a fosa posterior; en seis

niños menores de tres años, se administró primero QT y posteriormente RT en dosis estándar.

los mejores avances en el tratamiento de los meduloblastomas se ha logrado con resección total (cuando esta es posible), más RT - QT y se ha logrado una mejoría en el tiempo de supervivencia global y en la supervivencia libre de recurrencia.

Chintagumpala (42) revisa los factores clínicos, biológicos y pronóstico para clasificar al meduloblastoma y recomienda administrar primero QT en niños menores de tres años. El Pediatric Oncology Group (POG), el Children Cancer Group (CCG) y la International Society Cancer Group (ISCG), han comprobado la eficacia de la QT en niños con recurrencia usando cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, metotrexato y vincristina. Kortman (43) en su serie de 137 pacientes tratados por la Sociedad Alemana de Pediatría Hematológica y Oncológica (SGPHO) condujo un estudio randomizado, prospectivo, multicéntrico en 72 pacientes que recibieron dos cursos de QT (ifosfamida, etopósido, metotrexato, cisplatino y citarabina) antes de RT y el grupo formado por 65 pacientes que recibieron primero RT y después seis cursos de QT según el Protocolo Philadelphia (cisplatino, CCNU y vincristina) y concluye que la QT antes de la RT se acompaña de incremento de mielotoxicidad causando interrupciones más frecuentes, produciendo menor tiempo de supervivencia, aconsejando el uso del segundo protocolo.

López-Aguilar (44) comunica los buenos resultados con QT en el postoperatorio, con cuatro cursos de carboplatino y etopósido, antes y después de la RT, con una supervivencia a cinco años de 69%.

La QT juega un rol importante en el tratamiento moderno del meduloblastoma, en la serie de Kuhl (45), los pacientes con riesgo alto se beneficiaron con QT intensiva mejorando el tiempo de supervivencia.

La modalidad de QT en el tratamiento adyuvante en meduloblastomas quedó demostrada en varios ensayos clínicos multinstitucionales randomizados (46,47). Evans (48) publica los resultados del estudio del Children Cancer Group (CCG) y el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), quienes concluyen acerca de la gran efectividad de la QT y sugieren que esta debe ser incluida en todos los protocolos de tratamiento para meduloblastoma en niños, posterior a la cirugía y RT.

El meduloblastoma frecuentemente se disemina a la médula espinal, lo que reduce en forma significativa el tiempo de supervivencia. Existen dos métodos para el diagnóstico de metástasis: con RM de médula espinal y citología del LCR, ambos tienen sus limitaciones, esta última es de ayuda cuando la RM es negativa (49). La metástasis extraneural ocurre más frecuentemente que cualquier otro tumor primario intracraneal y puede ocurrir hasta 10 años después del tratamiento quirúrgico; la metástasis ocurre en diversos sitios y en orden de frecuencia se presenta en hueso, ganglios linfáticos, pulmón, pleura, peritoneo, hígado y mama (50, 51,52).

La mayoría de metástasis se presentan dos años después del diagnóstico quirúrgico, Hoffman y Duffner informan en su serie, que la metástasis se presentó con una frecuencia más alta después de la derivación ventrículo-peritoneal (53). Belza (31) reporta recurrencia en 36 de sus 77 casos con meduloblastoma (local en 16 y 20 en médula espinal); ocho casos presentaron metástasis extraneural a hueso.

En la presente serie, 33 pacientes (45,8%) desarrollaron recurrencia: 23 en médula espinal, ocho en fosa posterior y dos en

cerebro; en seis pacientes con recurrencia en fosa posterior que fueron reoperados, la recurrencia se presentó en el rango de 31-93 meses y la supervivencia adicional está en un rango de 42-105 meses; en esta serie, seis casos desarrollaron metástasis extraneural, cuatro a nivel pulmonar y dos en hueso y pulmón. la supervivencia después del diagnóstico de metástasis tuvo un rango de 3-45 meses, después todos fallecieron.

El tratamiento de la recurrencia es controversial, algunos autores comunican mejor supervivencia cuando fue tratada agresivamente con QT (54).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rorke L: The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 42: 1-2, 1983.
2. Russell D, Rubinstein L: *Pathology of Tumors of the Nervous System*. 5th ed. Baltimore. Williams and Wilkins, 1989, pp 251-279.
3. Humphreys R: Posterior cranial fossa tumors in children. In Youmans (ed): *Neurological Surgery*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1982, pp 2730-52.
4. Levin V, Rodríguez I, Edwards M, et al: Treatment of medulloblastoma with procarbazine, hydroxyurea and reduced radiation doses to whole brain and spine. *J Neurosurg* 74: 383,1988.
5. Tomita T, McLone D: Medulloblastoma in childhood, results of radical resection and low-dose neuroaxis radiation therapy. *J Neurosurg* 64: 602-604, 1987.
6. Park T, Hoffman H: Medulloblastoma, clinical and management. Experience at the Hospital for Sick Children, Toronto. *J Neurosurg* 58: 543, 1983.
7. Sandhu A, Kendall B: Computed tomography in management of medulloblastomas. *Neuroradiology* 29: 444, 1987.
8. Park T, Becker L, et al: Medulloblastoma: Clinical, presentation and management. *J Neurosurg* 70: 528-535, 1989.
9. Inoya M, Takakura K, Shatara N, et al: Treatment of medulloblastoma. *Prog Exp Tumor Res* 30: 91,1987.
10. Goldwein J, Radcliffe J, Packer R, Sutton L: Results of a pilot study of low-dose craniospinal radiation therapy plus chemotherapy for children younger than five years with primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 71: 2647-2650, 1991.
11. Zhang R: Medulloblastoma. *Chin Med Journal (Engl)* 112 (4): 297-301, 1999.
12. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LE. : Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-oncol.* 1 (3): 232-250, 1999.
13. Packer RJ : Childhood medulloblastoma: progress and future challenges. *Brain Dev.* 21 (2): 75-81, 1999.
14. Salvati M, Cervoni L: "Medulloblastoma in late adults. Case report and critical review of the literature". *J Neurosurg Sci* 44 (4): 230-232, 2000.
15. Culbois S, Civit T, Grignon Y, Taillandier P: Adult medulloblastoma. Review of 22 patients. *Neurochirurgie* 47 (1): 6-12, 2001-.
16. Greenberg HS, Chamberlain MC, Glantz MJ: "Adult medulloblastoma: multiagent chemotherapy". *Neuro-oncol* 3 (1): 29-34, 2001-.
17. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM: Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery* 47 (3): 623-631, 2000-.

18. Brandes AA, Palmisano V: "Medulloblastoma in adults: clinical characteristics and treatment"- *Cancer Treat Rev* 25 (1): 3-12, 1999.
19. Giordana MT, Schiffer P, Ianotte M, Girardi P, Chio A: "Epidemiology of adult medulloblastoma" *Int J Cancer* 80 (5): 689-692, 1999.
20. Hubbard JI, Scheithauer BW, et al: Adult cerebellar medulloblastoma: the pathological radiographic and clinical disease spectrum- *J Neurosurgery* 70: 536-544, 1989.
21. Cohen ME, Duffner PK: "Brain tumors in children: principles of diagnosis and treatment". 2nd ed. New York: Raven Press, 1994.
22. Modha A, Vassilyadi M, et al: "Medulloblastoma in children - The Ottawa experiences. *Childs Neur Syst* 16 (6): 341-350.
23. Shcherbenko OI, et al " Radiotherapy of cerebellar medulloblastoma in children". *Vopr Onkol* 45 (1): 95-97, 1999.
24. Todd A, Ruge J "Medulloblastoma - late outcome" *Critical Rev in Neurosurgery* 9 (3): 174-179, 1999.
25. Packer RJ "Medulloblastoma". *Brain* 21 (4): 95-98, 1998.
26. Sagiuchi T, Ishii K: "Bilateral Crossed cerebello-cerebral diaschisis and mutism after surgery for medulloblastoma. *Ann Nucl Med* 15(2): 157-160, 2001.
27. Palmer SI, Goloubeva O, Reedick WE, et al: "Patterns of intellectual development among survivors of pediatrics medulloblastoma: a longitudinal analysis: *J Clin Oncol* 19(8): 2302-2308, 2001.
28. Kieffer-Renaux V, Bulteau E, et al: "Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospinal irradiation doses. *Dev Med Child Neurol* 42(110): 741-745, 2000.
29. Walters AW, et al: "Survival and Neurodevelopmental outcome of young children. Medulloblastoma at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 17(12): 3720-3723, 1999.
30. Helseth E, et al " Posterior fossa medulloblastoma in children and young, survival and performance". *Childs Nerv Syst* 15 (9): 451-455, 1999.
31. Belza MG, Donaldson SS, Steinberg GK: "Medulloblastoma: freedom relapse longer than 8 years - a therapeutic cure. *J Neurosurg* 75: 575-582, 1991.
32. Muller W: "Medulloblastoma: survey of factors possibly the prognosis". *Acta Neurochir* 64: 215-224, 1982.
33. Miles J, Bhandari YS: "Cerebellar medulloblastoma in adults: Review of 18 cases. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 33: 203-211, 1970.
34. Cushing H: "Experiences with Cerebellar medulloblastomas. A critical review", *Acta Pathol Microbiol Scand* 7: 1-86, 1930.
35. Ingraham FD, Bailey OT, Barker WF: " Medulloblastoma Cerebellar: Diagnosis, treatment survival with a report of 56 cases. *N Eng J. Med.* 238: 171-174, 1948.
36. Spitz EB, Shenkin HA, Grant FC: "Cerebellar Medulloblastoma in adults. *Arch Neurol Psychiatr* 57: 417-422, 1964.
37. Rubinstein IJ, Northfield DWC : "The medulloblastoma and the so-called "Aracnoidal Cerebellar Sarcoma:" A Critical re-examination of a noso-logical problem. *Brain* 87: 379-412, 1964.
38. Choux M, Lena G, Hassoun J: "Progress and long- term followed-Up in patient with medulloblastoma. *Clin Neurosurg* 30: 246-277, 1983.
39. Dhellemmes P, Oemaille MC: "Cerebellar Medulloblastoma: Results of multidisciplinary treatment of 120 cases:" *Surg Neurol* 25: 290-294, 1986.
40. Thomas PR, et al " Low stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuroaxis irradiation" *J Clin Oncol* 18 (16): 301- 304: 2000.
41. Merchant TE, Finaly JI: " Preliminary results of conformal radiation therapy for medulloblastoma". *Neuro-oncol* 1 (3): 171-187, 1999.
42. Chintagumpala M, Berg S, Blaney SM: " Treatment controvers in Medulloblastoma. *Curr Opin Oncol* 13(5): 413, 2001.
43. Kortman RD, Kuhl J, et al. "Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood : results of the German prospective randomized trial HIT91" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 (2): 269-279, 2000.
44. López-Aguilar E, et al "Survival of patients with medulloblastoma treated with carboplatin and etoposide before and after radiotherapy". *Arch Med Res* 29 (4): 313-317, 1998.
45. Kuhl J. "Modern treatment strategies in medulloblastoma". *Childs New Syst* 14 (1-2): 2-5, 1998.
46. Kunscher IJ, Kuttesch J, Hess K, Yung NK. "Survival and recurrence factors in adults medulloblastoma: The M.D. Anderson Cancer Center experience from 1978 to 1998. *Neuro-oncol* 3 (3): 161-173, 2001.
47. Bloom HJG: Medulloblastoma: prognosis and prospects. *Intern J Radiat Oncol Sial, Phys* 2: 1031-1033, 1977.
48. Evans AE, Oerek T J, et al : The treatment of medulloblastoma results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, Vincristine and Prednisone. *J Neurosurgery* 72: 512-582, 1990.
49. Harrison SK, Ditchfield MR, Waters K.: Correlation of MRI and CSF cytology in the diagnosis of medulloblastoma spinal metastases. *Pediatr Radiol* 28 (8): 511-514, 1998.
50. Carrasco Torrents R, Sancho MA, Julia V, Montaner A: "Intraabdominal metastases of cerebellar medulloblastoma through ventriculoperitoneal shunt". *An Esp Pediatr* 54 (1): 83-85, 2001.
51. Fouladi M, Gajjar A, Boyett Jv1, Walter AW. "Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor: *J. Clin Oncol* 17 (10): 3234-3237, 1999.
52. Rubinstein IJ : Tumors of the Central Nervous System. Atlas of tumor pathology. Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology. pp 27-166, 1979.
53. Hoffnan and Duffner: "Extraneural metastases of SNC tumors. *Cancer* 56: 1178-1782, 1985.
54. Friednan HS, Oakes WJ: Recurrent Brain Tumors in children. *Pediatr Neurosci* 13: 233-241, 1981.