

# Meduloblastoma: de la clasificación histológica a la molecular

## Medulloblastoma: from histological to molecular classification / Medulloblastoma: from the histological to the molecular classification

Jonathan Ricardo de la Cruz Pabón<sup>1</sup>, Manuel Alejandro Patiño Hoyos<sup>1</sup>, Esteban Quiceno Restrepo<sup>1</sup>, Andrés Eduardo Toro Montoya<sup>1</sup>

### RESUMEN

El meduloblastoma es un tumor frecuente en la población pediátrica, pero es raro en pacientes adultos. Es la segunda causa de muerte por cáncer en menores de 15 años. El hallazgo de una lesión tumoral cerebelosa mediana o paramediana que capta el medio de contraste y que a menudo comprime el cuarto ventrículo sugiere la presencia de este tumor. A través del uso de estudios de expresión génica y marcadores moleculares se ha generado una nueva aproximación a la clasificación del meduloblastoma. Así, se ha venido a entender el concepto de meduloblastoma no como una patología sino como un grupo de patologías distintas clínica y molecularmente. La resonancia magnética nuclear espinal y la punción lumbar deben ser realizadas en todos los pacientes como parte de la evaluación de la extensión de la enfermedad, debido a que las leptomeninges espinales son un sitio frecuente de diseminación. El tratamiento implica idealmente la interacción de un grupo interdisciplinario que pueda ofrecer al paciente: cirugía, radioterapia y quimioterapia. El pronóstico depende de variables como edad (menor de tres años), diseminación de la enfermedad, residuo tumoral posquirúrgico, variante histológica de células grandes/anaplásico, y pertenecer al grupo 3 (grupo de amplificación del MYC).

**Palabras clave:** cerebelo; meduloblastoma; expresión génica; clasificación.

### ABSTRACT

Medulloblastoma is a common tumor in children, but is rare in adults. It is the second most common cause of cancer-related death in patients under 15 years. The presence of a median or paramedian enhancing cerebellar mass, often compressing the fourth ventricle may indicate the presence of this tumor. Genetic and molecular markers offer a new approach to the understanding and classification of medulloblastomas. Hence, we have come to understand medulloblastoma not as a sole disease but rather, as a group of clinically and molecularly distinct pathologies. Magnetic resonance imaging of the spine and lumbar puncture must be performed in all patients as part of the assessment of the extent of disease, since spinal leptomeninges are common sites for metastatic dissemination. Ideally, its treatment involves an interdisciplinary group that provides surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Prognosis depends upon variables such as age (under three years), metastatic dissemination, residual tumor after surgery, large cell/anaplastic histological variant, and group 3 tumor (MYC amplification group).

**Keywords:** cerebellum; medulloblastoma; gene expression; classification.

### RESUMO

O meduloblastoma é um tumor frequente na população pediátrica, mas é raro em pacientes adultos. É a segunda causa de morte por câncer em menores de 15 anos. A descoberta de uma lesão tumoral no cerebelo média ou paramedia que capta o médio de contraste e que com frequência comprime o quarto ventrículo sugere a presença

Fecha de recibido:  
26 de marzo de 2017

Fecha de aprobación:  
31 de mayo de 2017

### Forma de citar este artículo:

De la Cruz JR, Patiño MA, Quiceno E, Toro AE. Medulloblastoma: de la clasificación histológica a la molecular. Med U.P.B. 2018;37(1):47-54. DOI:10.18566/medupb.v37n1.a06

1. Médico Residente de Neurocirugía, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia: Andrés Eduardo Toro Montoya. Correo electrónico: andrestoro64@gmail.com

deste tumor. Através do uso de estudos de expressão gênica e marcadores moleculares se há gerado uma nova aproximação à classificação do meduloblastoma. Assim, se veio entender o conceito de meduloblastoma não como uma patologia se não como um grupo de patologias diferente clínica e molecularmente. A ressonância magnética nuclear espinal e a punção lombar devem ser realizadas em todos os pacientes como parte da avaliação da extensão da doença, devido a que as leptomeninges espinais são um lugar frequente de disseminação. O tratamento implica idealmente a interação de um grupo interdisciplinar que possa oferecer ao paciente: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O prognóstico depende de variáveis como idade (menor de três anos), disseminação da doença, resíduo tumoral pós-cirúrgico, variante histológica de células grandes/anaplásico, e pertencer ao grupo 3 (grupo de amplificação do MYC).

**Palavras chave:** cerebelo; meduloblastoma; expressão gênica; classificação.

## INTRODUCCIÓN

Los meduloblastomas son neoplasias malignas e invasivas que se localizan preferentemente en la fosa posterior, de color gris a púrpura. Su origen, tradicionalmente, se le atribuyó a los velos medulares y deriva la mayor parte de su riego sanguíneo de la arteria cerebelosa posteroinferior. El meduloblastoma es la neoplasia sólida más frecuente en la edad pediátrica, y la segunda causa de muerte por cáncer en menores de 15 años<sup>1</sup> aunque también puede presentarse, con mucha menor frecuencia, en adultos entre la tercera y cuarta décadas de la vida, es aproximadamente el 1% de las neoplasias del sistema nervioso central en adultos<sup>2</sup>. Se presenta con mayor prevalencia en hombres con una relación 1.5:1<sup>1</sup> con picos de incidencia bimodal entre 3-4 años y 8-9 años<sup>3</sup>.

## TEMA CENTRAL

Los meduloblastomas representan aproximadamente el 25% de las neoplasias primarias del SNC en los niños y adolescentes. En los adultos constituyen el 0,5%-1% de los tumores encefálicos, y presentan al momento del diagnóstico diseminación a través del líquido cefalorraquídeo en el 10% al 15% y en más del 50% durante el transcurso de la enfermedad<sup>4</sup>.

Bailey y Cushing en 1925 lo denominaron meduloblastoma por la teórica presencia de una “meduloblasto”. Actualmente se acepta que este tumor surge de los precursores de las células granulares del

cerebelo, de la zona ventricular y de los precursores neuronales de la porción dorsal del puente<sup>5,6</sup>. Se le clasifica en el grupo de los tumores embrionarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>7</sup>.

Estudios moleculares han encontrado vías de patogénesis en el desarrollo del meduloblastoma. El “sonic hedgehog” fue la primer vía descrita en el desarrollo del tumor, que además se ha descrito en el tumor renal de células claras<sup>8</sup>; desde su descripción estudios genéticos han confirmado la mutación del gen y la inhibición del target evidencia la eficacia en el tratamiento de meduloblastoma y cáncer de células claras<sup>9</sup>.

## Subgrupos moleculares

A través del uso de estudios de expresión génica se ha generado una nueva aproximación a la clasificación del meduloblastoma. Así, se ha venido a entender el concepto de meduloblastoma no como una patología sino como un grupo de patologías distintas clínica y molecularmente, de acuerdo con los subgrupos moleculares: sonic hedgehog (SHH), Wingless (WNT), grupo 3 y grupo 4<sup>10</sup>. Estos subgrupos tienen histopatologías tumorales, características genéticas, comportamiento y desenlaces clínicos diferentes para los pacientes, lo que ha permitido un mayor entendimiento de este grupo de patologías y del direccionamiento de la terapia<sup>11</sup>. A continuación se revisan los grupos moleculares.

**Vía del SHH (Sonic Hedgehog):** los progenitores de células granulares pueden ser estimulados a proliferar por las células

de Purkinje cerebelosas en un proceso mediado por la proteína Sonic Hedgehog (SHH). La señalización hiperactiva por la proteína SHH parece tener un efecto proliferativo sobre estas células y así contribuye a la patogénesis del meduloblastoma.

La SHH es una proteína que se adhiere al receptor transmembrana PATCHED1 (PTCH1). En ausencia de la SHH, el receptor PTCH1 se adhiere a otra proteína, “smoothened” (SMO) e inhibe así la sobreexpresión de factores de transcripción que llevan a la proliferación celular. Cuando la proteína SHH se une al receptor PTCH1 se reversa esta inhibición, llevando a la activación de los factores de transcripción mencionados y a la subsecuente oncogénesis. La importancia de la vía del SHH se ha reproducido en diferentes estudios a nivel mundial, que muestran además la presencia de esta vía en los meduloblastomas esporádicos<sup>12</sup>.

Estudios sugieren que los meduloblastomas originados por alteraciones en la vía SHH surgen de los precursores neuronales de la capa granular externa o del núcleo coclear<sup>13,14</sup>. Las alteraciones de la vía del SHH están presentes en aproximadamente el 30% de los meduloblastomas. Tiene un pronóstico intermedio con tasas de supervivencia de 60%-80%<sup>15</sup> y distribución de género 1:1. Se presenta en niños con la distribución bimodal ya descrita, y en adultos<sup>16</sup>.

**Vía del WNT:** la proteína wingless (WNT) es una proteína extracelular cuya señalización es importante en la regulación del crecimiento y diferenciación. La proteína wingless (WNT) se adhiere a su receptor, Frizzled (FRZ), cuya interacción desestabiliza un complejo multiproteico que permite a la  $\beta$ -catenina entrar al núcleo celular para funcionar como un factor de transcripción, promoviendo así el crecimiento y la proliferación celular.

Las mutaciones en la señalización del WNT se han identificado en pacientes con síndrome de Turcot (sufren de poliposis adenomatosa familiar y tumores cerebrales, incluido el meduloblastoma) y en aproximadamente 10% de los pacientes con meduloblastomas esporádicos, haciéndolo el menos común de los subgrupos. Tiene una distribución de género 1:1. Se han encontrado mutaciones en el complejo multiproteico (APC/GSK-3 $\beta$ /AXIN) y en la  $\beta$ -catenina (5-10% de los meduloblastomas esporádicos)<sup>17</sup>.

Los tumores con alteraciones en esta vía son vistos en niños y adultos, raramente en lactantes. No suelen hacer metástasis y están asociados con el pronóstico más favorable de los cuatro subgrupos, con una supervivencia a cuatro años del 95%<sup>16</sup>. Típicamente tienen la histología clásica del meduloblastoma aunque se han reportado casos de histología de células grandes/anaplásico, manteniendo el buen pronóstico del subgrupo de WNT<sup>18</sup>. Los meduloblastomas del subgrupo WNT parecen surgir de los progenitores del labio rómbico inferior del tallo cerebral<sup>19</sup>.

**Grupo 3:** la amplificación de alto nivel del proto-oncogeno *MYC* es característico de los meduloblastomas del grupo 3, y casi todos los casos muestran expresión de *MYC* aberrante. Los tumores del grupo 3 también se caracterizan por altos niveles de inestabilidad genómica. En aproximadamente un tercio de los tumores del grupo 3 se han descrito reorganizaciones genómicas somáticas que llevan a la activación del factor de crecimiento “independence 1” (GFI1) o de los proto-oncogenes GFI1b.

Los tumores del grupo 3 responden por aproximadamente el 25% de los meduloblastomas esporádicos y se presentan principalmente en niños pequeños y son más comunes en varones (2:1)<sup>19</sup>. Tienen el peor pronóstico de los 4 subtipos, con una probabilidad alta de metástasis al momento del diagnóstico, con una supervivencia a largo plazo menor del 50% a pesar de instaurar una terapia agresiva<sup>20,21</sup>. Hasta la mitad de los pacientes con este grupo de meduloblastomas presentan metástasis. La mayoría muestra la histología clásica, aunque también en menor medida la variante de células grandes/anaplásica<sup>16</sup>. Los meduloblastomas de este grupo parecen originarse de los precursores neuronales de la capa granular externa de la región subventricular<sup>22</sup>.

**Grupo 4:** los tumores del grupo 4, son los más comunes (34%-36%), pero los menos entendidos de todos. Tienen un pronóstico intermedio (similar al SHH), y una predilección por el sexo masculino (3:1). Usualmente tienen histología clásica aunque se han descrito las demás variantes histológicas.

En este tipo de tumores se ha identificado la amplificación de proto-oncogenes tales como el *MYCN* y el *CDK6*. Una proporción pequeña de tumores del grupo 4 tiene activación del GFI1 o GFI1B debido a variantes estructurales, como ocurre más frecuentemente en los tumores del grupo 3. La presencia del isocromosoma 17q en el 66% de los pacientes hace de este uno de los hallazgos moleculares más característicos del grupo 4<sup>16</sup>. No se han identificado células originarias de este tipo de meduloblastoma.

## Histopatología

Los meduloblastomas son masas pobremente demarcadas, violáceas, blandas, friables, con algunos focos hemorrágicos y que usualmente comprometen el velo medular inferior. La histología clásica muestra que son tumores altamente vascularizados con núcleos ovales o redondos, hipercromáticos, nucleolos prominentes y poca diferenciación citoplásmica. Las figuras mitóticas son abundantes y puede haber focos de hemorragia y necrosis<sup>23,24</sup>.

Usualmente se encuentra un fondo granulofibrilar. El patrón más común es el de una capa de células continua. Se pueden hallar además rosetas de Homer Wright (que

indican diferenciación neuroblástica) hasta en el 40% de los casos. Aunque a simple vista puede verse una pseudocápsula, microscópicamente se observan células que invaden el cerebro y a menudo se extienden a las leptomeninges y al espacio subaracnoideo<sup>23,24</sup>.

La diferenciación neuronal en el meduloblastoma es común y se demuestra por la positividad para la sinaptofisina, enolasa específica de neurona, proteína de neurofilamento, proteína asociada al microtúbulo y tubulina. La diferenciación astrocítica, evidenciada por la inmunorreactividad para la proteína fibrilar glial ácida, puede ser vista en hasta el 50% de los meduloblastomas<sup>23</sup>. La tinción positiva para  $\beta$ -catenina está presente en la mayoría de los tumores de la vía WNT, al igual que puede encontrarse tinción positiva para p53 en los tumores que tienen esta mutación<sup>24</sup>.

### Variantes histológicas

Han sido descritos diversos tipos de variantes histológicas. La variante más frecuentemente vista es la desmoplásica, particularmente en niños mayores y adultos (10% y 20% de todos los meduloblastomas, respectivamente). Esta tiene abundante colágeno y reticulina en los espacios intersticiales, al igual que “islas pálidas” libres de reticulina. Esta variante se asocia con mutaciones en el gen patched-1 (PTCH1) en el cromosoma 9 y puede tener un mejor pronóstico. Otras dos variantes, el meduloblastoma de células grandes y el meduloblastoma anaplásico tienen características con superposición significativa, por lo que en la mayoría de los estudios se las considera como una sola. Así, el meduloblastoma de células grandes/anaplásico, se caracteriza por diseminación a través del líquido cefalorraquídeo y un curso clínico más agresivo. En ella se encuentra pleomorfismo nuclear marcado y una actividad mitótica alta. Esta variante es más asociada con el grupo 3 molecular en niños y con el grupo 4 en adultos<sup>25,26</sup>.

El meduloblastoma con nodularidad extensa se relaciona estrechamente con la variante desmoplásica. Ocurre en niños y se diferencia del desmoplásico por tener un patrón lobulado y menor proporción de reticulina. Al igual que la variante desmoplásica, tiene un pronóstico favorable<sup>25,26</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes con meduloblastoma presentan una combinación de signos y síntomas de hipertensión intracraneal y disfunción cerebelosa que evolucionan en un período de semanas a meses. Los síntomas incluyen cefaleas diurnas o nocturnas, náusea, vómito y alteración del estado de consciencia. Los tumores de la línea media pueden producir marcha atáxica o inestabilidad truncal,

mientras los tumores en los hemisferios cerebelosos más probablemente causan incoordinación motora de las extremidades y temblor de intención. El mareo y la diplopía son síntomas comunes que pueden ser causados por compromiso del tallo cerebral, o compromiso de los pares craneales<sup>27</sup>. El compromiso de los pares craneales puede ocurrir junto con síntomas y signos por compromiso o compresión directos o, secundario a hipertensión endocraneana, por ejemplo, compromiso del sexto par por hipertensión endocraneana, así como papiledema y pérdida parcial o completa de la visión.

### Imaginología

Las imágenes por resonancia magnética revelan una lesión tumoral cerebelosa mediana o paramediana que capta el medio de contraste y a menudo comprime el cuarto ventrículo (se puede observar hidrocefalia si hay compresión significativa). Los adultos más probablemente sufren de tumores hemisféricos que los niños. La mayoría de los tumores son isointensos o hipointensos en las imágenes potenciadas en T1 y heterogéneas en las imágenes potenciadas en T2. La captación del gadolinio es frecuentemente heterogénea y puede haber regiones con necrosis, hemorragia, o cambios quísticos<sup>28</sup>.

Pueden verse además nódulos captantes o patrones más lineales de captación en los ventrículos, en la superficie cerebral o en el canal espinal, indicativas de diseminación leptomeníngeas. En los casos de compromiso espinal, pueden verse captaciones lineares o nodulares a lo largo de la superficie pial de la médula espinal o metástasis en gota en la cauda equina<sup>28</sup>.

Los meduloblastomas pueden no ser vistos en la tomografía de cráneo. El hallazgo clásico es una masa hiperdensa en un estudio simple, que se capta marcadamente después de la inyección del medio de contraste<sup>29</sup>.

### Extensión de la enfermedad

La resonancia magnética nuclear espinal y la punción lumbar para la realización del citoquímico de líquido cefalorraquídeo deben ser realizadas en todos los pacientes como parte de la evaluación de la extensión de la enfermedad, debido a que las leptomeninges espinales son un sitio frecuente de diseminación, con compromiso en el momento de una primera evaluación en el 20%-25% de los pacientes. Aproximadamente un tercio de los meduloblastomas hacen metástasis a otras zonas del sistema nervioso central siguiendo las vías del líquido cefalorraquídeo. En estos casos, el examen citopatológico del LCR puede revelar células neoplásicas. Las proteínas elevadas y la pleocitosis leve frecuentemente se asocian con un estudio citológico positivo. Un estudio de ci-

tología del líquido cefalorraquídeo antes o después de cirugía predice una tasa incrementada de recaída y pobre desenlace; aunque una citología negativa no excluye una enfermedad más avanzada de la enfermedad. Idealmente debe esperarse la punción lumbar hasta después de la cirugía debido a la presencia de hipertensión endocraneana o hidrocefalia obstructiva<sup>28-30</sup>.

## Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de meduloblastoma requiere confirmación histopatológica en el momento de la resección quirúrgica. Los diagnósticos diferenciales de una masa en la fosa posterior en un niño incluyen otros tumores con avidez por el cerebelo, entre ellos están el astrocitoma pilocítico, ependimoma y tumor atípico teratoide/rabdoide<sup>30</sup>.

El astrocitoma pilocítico típicamente es quístico con un nódulo mural y un anillo grueso de tejido captante. Si hay quiste en los meduloblastomas, generalmente son pequeños y múltiples en vez de solitarios como en el astrocitoma pilocítico<sup>30</sup>.

Los ependimomas usualmente crecen en los ventrículos y lo hacen ocupando el cuarto ventrículo, se extienden a través de los forámenes de Magendie y Luschka, lo cual es mucho menos común en el meduloblastoma<sup>30</sup>. En los tumores teratoides/rabdoides más comúnmente se comprometen los hemisferios cerebelosos y el ángulo pontocerebeloso y contienen hemorragia intratumoral<sup>31</sup>.

En las imágenes por resonancia magnética los valores disminuidos del coeficiente de difusión aparente (ADC) son una marca de alta celularidad, característicos del meduloblastoma y los tumores teratoide/rabdoide pero no de los ependimomas ni de los astrocitomas pilocíticos<sup>32</sup>.

En el adulto, con una lesión en la fosa posterior, el diagnóstico diferencial incluye además los tumores metastásicos que son raros en la infancia.

## Estratificación del riesgo

Hay un entendimiento de los factores pronósticos y de la estratificación del riesgo en el meduloblastoma.

**La extensión de la enfermedad:** los pacientes sin enfermedad metastásica tienen una supervivencia libre de progresión a cinco años mayor que aquellos que ya tienen algún grado de metástasis espinal o extraespinal<sup>33</sup>.

**Edad al momento del diagnóstico:** los pacientes lactantes y niños menores de cinco años al igual que los adultos tienen peor desenlace que los de edad media (extremos de la edad)<sup>33</sup>.

**Histopatología:** los pacientes con variantes histológicas desmoplásica o con nodularidad extensa tienen mejor sobrevida total comparado con la forma clásica. En

contraste, los que tienen meduloblastomas anaplásicos o de células grandes tienen un peor pronóstico<sup>34</sup>.

**Marcadores moleculares:** los tumores que muestran activación de la vía Wnt (WNT) tienen el mejor pronóstico mientras que los que tienen amplificación del protooncogén MYC “grupo 3” tienen el peor pronóstico. Los tumores con activación de la vía Sonic Hedgehog (SHH) y los del grupo 4 tienen un pronóstico intermedio<sup>35</sup>.

## Tratamiento

El abordaje de los pacientes con meduloblastoma incluye una combinación de alivio de la presión intracraneana, resección quirúrgica segura, radioterapia y quimioterapia. La presión intracraneana se aumenta debido a hidrocefalia obstructiva por compresión del cuarto ventrículo por el tumor así como a la presencia de edema vasogénico tumoral. La colocación de un sistema de ventriculostomía para aliviar la hidrocefalia puede realizarse después de la cirugía, debido a que la resección tumoral puede aliviar la hidrocefalia, sin embargo, en ocasiones puede ser necesario el alivio de la hipertensión intracraneal mediante algún medio derivativo antes de la resección quirúrgica. El edema vasogénico casi siempre se alivia mediante la administración de esteroides<sup>36</sup>.

La resección quirúrgica máxima es un componente clave del tratamiento de todos los pacientes con meduloblastoma, debido a que establece control local, alivia la hipertensión intracraneana y confirma el diagnóstico. Debe researse tanto como sea viable, siempre y cuando sea seguro, sin embargo, la resección total no siempre es posible. Estudios observacionales sugieren que la extensión de la resección es uno de los factores pronósticos más importantes<sup>36</sup>, sin embargo, puede ser menos importante ahora si se tienen en cuenta los subtipos moleculares<sup>37</sup>.

La radioterapia es otro componente fundamental en el manejo de los pacientes con meduloblastoma, tanto para control de cualquier residuo tumoral como para control de la diseminación craneoespinal. En promedio, la enfermedad cerebral y espinal se tratan con 23.4 Gy, con un refuerzo para la fosa posterior de 30.6 Gy para una dosis total de 54 Gy. Para la enfermedad avanzada, se administran 36 Gy a la enfermedad cerebral y espinal, con un refuerzo para la fosa posterior de 18 Gy para una dosis total de 54 Gy<sup>36,38</sup>.

La quimioterapia adyuvante se usa posterior a la cirugía y a la radioterapia para disminuir la incidencia de recurrencia y minimizar la exposición a la radiación craneoespinal<sup>39,40</sup>. En los niños más jóvenes, la quimioterapia se usa después de cirugía para evitar irradiar al cerebro y médula que aún están en desarrollo<sup>41,42</sup>. La quimioterapia se usa con radioterapia en casos en que no se pueda llevar a cabo la cirugía.

## Complicaciones del tratamiento

Cada componente del tratamiento puede causar complicaciones que pueden tener efectos profundos en la calidad de vida de los sobrevivientes del meduloblastoma<sup>43</sup>. Entre estas se encuentran:

Síndrome de la fosa posterior, también llamado mutismo cerebeloso, es una complicación postoperatoria característica causada por una lesión en el vermis cerebeloso o en los núcleos dentados. Se identifica por la disminución de la producción lingüística en asociación con labilidad emocional. Aunque también se han descrito intención y dificultad para iniciar los movimientos. Frecuentemente estos síntomas desaparecen en semanas o meses, aunque pueden no recuperarse<sup>44</sup>.

El deterioro cognitivo comúnmente se observa como consecuencia del tratamiento multimodal para meduloblastoma, particularmente en niños más pequeños<sup>45</sup>. La hipoacusia se puede deber a la radioterapia o a los regímenes de quimioterapia con cisplatino<sup>46</sup>. La estatura corta se puede presentar en pacientes sometidos a la radioterapia y parece estar medida por niveles disminuidos de hormona del crecimiento. Así, también se han descrito otras deficiencias hormonales (ACTH y TSH) con la irradiación del eje hipotálamo-hipófisis<sup>47</sup>.

Otras complicaciones incluyen aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular incluyendo enfermedad vascular, ataque cerebrovascular isquémico, hemorragia intracraneal, malformaciones cavernosas<sup>48</sup>.

## Pronóstico

Con la terapia multimodal, aproximadamente el 75% de los pacientes pediátricos lograrán sobrevivir hasta la

adultez. Sin embargo, hay factores que se asocian con peor pronóstico tales como edad menor de 3 años (por la usualmente necesaria eliminación de la radioterapia en esta edad)<sup>49</sup>, enfermedad diseminada o metastásica al momento del diagnóstico, residuo tumoral quirúrgico, variante histológica de células grandes/anaplásico, y pertenecer al grupo 3 (es el que confiere el peor pronóstico de los subtipos moleculares)<sup>50</sup>.

## CONCLUSIONES

El meduloblastoma es un tumor frecuente en la población pediátrica y causante de gran cantidad de muertes en la población infantil. El abordaje de estos pacientes implica un enfoque interdisciplinario desde el diagnóstico, el estudio de extensión y el tratamiento. El neurocirujano tiene una función de vital importancia en el pronto diagnóstico y resección completa de la lesión, lo que podría mejorar el desenlace. Se deben conocer los factores de mal pronóstico y acompañar permanentemente a estos pacientes en el curso de la enfermedad, que acarrea una alta mortalidad.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Mejía LF, Neira F. Adult patient with medulloblastoma. *Revista Colombiana de Cancerología* 2005;9(1):34-38.
2. Martínez ME. Meduloblastoma pediátrico, revisión y puesta al día. *Radiología*. 2011;53(2):134-145.
3. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LBI. Medulloblastoma: Clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol* 1999;1:232-250.
4. Arseni C, Ciurea AV. Statistical survey of 276 cases of medulloblastoma (1935-1978). *Acta Neurochir* 1981;57:159-166.
5. Eberhart CG: In search of the medulloblast: Neural stem cells and embryonal brain tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2007;18:59-69.
6. Rusert JM, Wu X, Eberhart CG, Taylor MD, Wechsler-Reya RJ. Snapshot: Medulloblastoma. *Cancer Cell* 2014;26:940-940.e1.
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-820.
8. Kieran M. Targeted treatment for sonic hedgehog-dependent medulloblastoma. *Neuro-Oncology* 2014;16:1037-1047.
9. Lorusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(8):2502-2511.

10. Northcott PA, Jones DT, Kool M, Robinson GW, Gilbertson RJ, Cho YJ, et al. Medulloblastomas: The end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 2012;12:818-834.
11. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011;29:1408-1414.
12. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, Dalton J, Finkelstein D, Lau CC, et al: Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol* 2006;24:1924-1931.
13. Schüller U, Heine VM, Mao J, Kho AT, Dillion AK, Han YG, et al. Acquisition of granule neuron precursor identity is a critical determinant of progenitor cell competence to form Shh-induced medulloblastoma. *Cancer Cell* 2008;14:123-134.
14. Grammel D, Warmuth-Metz M, von Bueren AO, Kool M, Pietsch T, Kretschmar HA, et al. Sonic hedgehog-associated medulloblastoma arising from the cochlear nuclei of the brainstem. *Acta Neuropathol* 2012;123:601-614.
15. Northcott PA, Jones DTW, Kool M, Robinson GW, Gilbertson RJ, Cho YJ, et al. Medulloblastomas: The end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 2012;12:818-834.
16. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: An international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012;123:473-484.
17. Zurawel RH, Chiappa SA, Allen C, Raffel CI. Sporadic medulloblastomas contain oncogenic beta-catenin mutations. *Cancer Res* 1998;58:896-899.
18. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL, et al. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol* 2011;29:1400-1407.
19. Gibson P, Tong Y, Robinson G, Thompson MC, Curre DS, Eden C. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 2010;468:1095-1099.
20. Zhao F, Ohgaki H, Xu L, Giangaspero F, Li C, Li P, et al. Molecular subgroups of adult medulloblastoma: A long-term single-institution study. *Neuro Oncol* 2016;18:982-990.
21. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, Korshunov A, Hovestadt V, Jones DT, et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol* 2014;128:137-149.
22. Pei Y, Moore CE, Wang J, Tewari AK, Eroshkin A, Cho YJ, et al. An animal model of MYC-driven medulloblastoma. *Cancer Cell* 2012;21:155-167.
23. Rorke LB, Trojanowski JQ, Lee VM, Zimmerman RA, Sutton LN, Biegel JA, et al. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Brain Pathol* 1997;7:765-784.
24. McLendon RE, Friedman HS, Fuchs HE, Kun LE, Bigner SH. Diagnostic markers in paediatric medulloblastoma: A paediatric oncology group study. *Histopathology* 1999;34:154-162.
25. Giangaspero, F, Eberhart, CG, Haapasalo, H, Pietsch T, Wiestler OD, Pfister S, et al. Medulloblastoma. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th, Louis, DN, Ohgaki, H, Wiestler, OD, Cavenee, WK. (Eds), IARC, Lyon 2007. p.132.
26. Leonard JR, Cai DX, Rivet DJ, Kaufman BA, Parks TS, Levy BK, Perry A, et al. Large cell/anaplastic medulloblastomas and medulloblastomas: Clinicopathological and genetic features. *J Neurosurg* 2001;95:82-88.
27. Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB. Medulloblastoma: Clinical presentation and management. *J Neurosurg* 1983;58:543-552.
28. Poretti A, Meoded A, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:32-47.
29. Bourgouin PM, Tampieri D, Grahovac SZ, Léger C, Del Carpio R, Melançon D, et al. CT and MR imaging findings in adults with cerebellar medulloblastoma: Comparison with findings in children. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:609-612.
30. Eran A, Ozturk A, Aygun N, Izbudak I. Medulloblastoma: Atypical CT and MRI findings in children. *Pediatr Radiol* 2010;40:1254.
31. Koral K, Gargan L, Bowers DC, Gimi B, Timmons CF, Weprin B, et al. Imaging characteristics of atypical teratoid-rhabdoid tumor in children compared with medulloblastoma. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:809-814.
32. Gimi B, Cederberg K, Derinkuyu B, Gargan L, Koral KM, Bowers DC, et al. Utility of apparent diffusion coefficient ratios in distinguishing common pediatric cerebellar tumors. *Acad Radiol* 2012;19:794-800.
33. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999;17:832-845.
34. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:4961-4968.
35. Korshunov, A, Remke, M, Werft, W, Benner, A, Ryzhova, M, Witt, H, et al. Adult and pediatric medulloblastomas are genetically distinct and require different algorithms for molecular risk stratification. *J Clin Oncol* 2010;28:3054-3060.

36. del Charco JO, Bolek TW, McCollough WM, Maria BL, Kedar A, Braylan RC, et al. Medulloblastoma: Time-dose relationship based on a 30-year review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:147-154.
37. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: A retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:484-495.
38. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 2003;21:1581-1591.
39. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4202-4208.
40. Michiels EM, Schouten-Van Meeteren AY, Doz F, Janssens GO, Van Dalen EC, et al. Chemotherapy for children with medulloblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD006678.
41. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmutz-Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978-986.
42. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvett A, Gentet JC, Lejars O, Frappaz D, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005;6:573-580.
43. Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol* 2015;122:321-327.
44. Siffert J, Poussaint TY, Goumnerova LC, Scott RM, LaValley B, Tarbell NJ. Neurological dysfunction associated with postoperative cerebellar mutism. *J Neurooncol* 2000;48:75-81.
45. Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD, Laperriere N, Scantlebury N, Law N, et al. Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1760-1768.
46. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: Use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127-145.
47. Xu W, Janss A, Packer RJ, Phillips P, Goldwein J, Moshang T Jr, et al. Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. *Neuro Oncol* 2004;6:113-118.
48. Haddy N, Mousannif A, Tukenova M, Guibout C, Grill J, Dhermain F, et al. Relationship between the brain radiation dose for the treatment of childhood cancer and the risk of long-term cerebrovascular mortality. *Brain* 2011;134:1362-1372.
49. Geyer JR, Spoto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7621-7631.
50. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Faria CC, Perreault S, Cho YJ, et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: An integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1200-1207.