

Tratamiento de meduloblastomas en infantes

Treatment of medulloblastomas in infants

Diego San Martín García¹, Carlos Bennett Colomer¹

¹ Hospital Carlos Van Buren (HCVB). Valparaíso, Chile.

Resumen

El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más común de la infancia. El tratamiento convencional del meduloblastoma involucra resección máxima segura, quimioterapia y radiación craneoespinal en niños mayores de 3 años. En menores de 3 años, los efectos de la radioterapia de neuroeje son prohibitivos en cuanto al desarrollo de trastornos neurocognitivos, por lo que habitualmente es omitida en este grupo etario. La omisión de radioterapia se asocia a un peor pronóstico oncológico, mayores tasas de recidiva local y a distancia. Esto ha motivado a explorar múltiples alternativas de tratamiento en este grupo etario. Planteamos un estudio retrospectivo en el cual analizamos pacientes de 0 a 4 años diagnosticados de meduloblastoma tratados en nuestro centro desde 2000 a 2022. Once casos, 5 menores de 3 años. Obtuvimos una supervivencia global a 1 año del 72,7%, a 3 años del 27,2% y a 5 años del 27,2%. La mediana de supervivencia de los pacientes de 3 años o menores fue de 13 meses. La mediana de supervivencia de los mayores de 3 años fue de 32,5 meses. La mediana de supervivencia en pacientes que recibieron radioterapia, independiente del grupo etario, fue de 50,5 meses. Los resultados obtenidos siguiendo el protocolo PINDA, ha entregado resultados similares a los publicados en el protocolo Baby Pog, lo que a la luz de las publicaciones más modernas entrega tasas de supervivencia que parecen ser insuficientes, lo que desafía a incorporar nuevas estrategias de tratamiento más específicas para cada caso.

Palabras clave: Meduloblastoma, radioterapia craneoespinal, quimioterapia, tumores del sistema nervioso central, infantes.

Abstract

The medulloblastoma is the most frequent tumor in the pediatric population. The treatment involves safe maximal resection, chemotherapy and craniospinal radiation in children older than 3 years old. In children under 3 years, the effects of neuroaxis radiation therapy are prohibitive in terms of the development of neurocognitive disorders, so it is usually omitted in this age group. The omission of radiotherapy is associated with a worse oncological prognosis, higher rates of local and distant recurrence. This has motivated to explore multiple treatments alternatives in this age group. We propose a retrospective study in which we analyze patients aged 0 to 4 years old diagnosed with medulloblastoma treated at our center from 2000 to 2022. 11 cases, 5 children under 3 years old. We obtained an overall survival rate at 1 year of 72.7%, at 3 years of 27.2% and at 5 years of 27.2%. The median survival of patients aged 3 years or younger was 13 months. The median survival of those older than 3 years was 32.5 months. The median survival in patients receiving radiation therapy, regardless of age group was 50.5 months. The results obtained following the PINDA protocol, has delivered results similar to (like) those published in the Baby Pog protocol, which in the light of the most modern publications delivers survival rates that seem to be insufficient, which challenges to incorporate new treatment strategies more specific to each case.

Key words: Medulloblastoma, craniospinal radiotherapy, chemotherapy, central nervous system tumors, infants.

Correspondencia a:

Diego San Martín García MD
Servicio de Neurocirugía Hospital Carlos van Buren, Valparaíso.
San Ignacio 725, Valparaíso, Chile.
diego.sanmartin@postgrado.uv.cl

Introducción

El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno (grado IV de la OMS) más común de la infancia^{1,2,3}. Representa aproximadamente el 20% de todos los tumores cerebrales infantiles⁴. El tratamiento convencional del meduloblastoma en las últimas décadas involucra resección máxima segura, quimioterapia y radiación craneoespinal en niños mayores de 3 años⁵. A pesar de esta terapia multimodal, aproximadamente el 30% de los pacientes finalmente sucumben a esta enfermedad, y los sobrevivientes enfrentan los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento, con un impacto significativo en su calidad de vida^{6,7}. Los efectos adversos de la radioterapia son muy severos en niños entre 3-6 años⁸. En pacientes menores de 3 años, se estima los efectos de la radioterapia de neurotoxicidad prohibitivos en cuanto al desarrollo de trastornos neurocognitivos, por lo que habitualmente es omitida en este grupo etario. La omisión de radioterapia, sin embargo, ha llevado históricamente a un peor pronóstico oncológico y mayores tasas de recidiva local y a distancia⁹.

Esto ha motivado a explorar múltiples alternativas de tratamiento en este grupo etario como: quimioterapias prolongadas que sirvan de "puente" hasta que el paciente cumpla más de 3 años y se realice el tratamiento que contemple radioterapia¹⁰, utilización de metotrexato intraventricular¹¹, intensificación de la quimioterapia según la estratificación de riesgo, utilizando el estudio molecular del tumor¹², y quimioterapia mieloablativa con trasplante de rescate medular, esta última estrategia mostrando los resultados más prometedores a la fecha¹³.

En nuestro país, el esquema de tratamiento adyuvante en niños con meduloblastomas esta reglado por el protocolo PINDA, que desde 1997 al año 2020 se basó para niños menores de 3 años en el esquema quimioterápico Baby POG¹⁰, y para niños mayores de 3 años en el esquema Packer¹⁴. En comparación a las terapias propuestas más recientemente, este tipo de adyuvancias se comparan desfavorablemente en términos de sobrevida y secuelas por radioterapia de neurotoxicidad en niños menores.

En base a esto, planteamos un estudio retrospectivo en el cual analizamos la cohorte de pacientes de 0 a 4 años diagnosticados de meduloblastoma que fueron tratados en nuestro centro. Se estableció este rango etario con el objetivo de incluir tanto a pacientes tratados sin radioterapia inicialmente, como niños que fueron sometidos a radioterapia de neurotoxicidad a temprana edad. Se realizó este trabajo con la finalidad de realizar una descripción epidemiológica, describir los *outcomes* oncológicos, analizar posibles factores de riesgo asociados al tratamiento y comparar resultados de sobrevida con los protocolos de tratamiento actuales en la literatura.

Materiales y Método

Se realizó un análisis observacional, retrospectivo, en donde se evaluó la base de datos del Servicio de Neurocirugía del HCVB, fichas clínicas e informes anatomopatológicos de los pacientes diagnosticados de meduloblastoma entre los años 2000 y 2022 que tuvieran edad igual o menor a 4 años. Se excluyó cualquier caso que no tuviera histología de

meduloblastoma.

Se analizaron la edad al diagnóstico y género de los pacientes, presencia de metástasis al diagnóstico, subtipo histológico de meduloblastoma según informe anatomopatológico y porcentaje de exéresis según informe neurorradiológico. Además, se analizó si el tratamiento contempló o no el uso de radioterapia al inicio de este. Respecto a estos datos se construyeron tablas para su análisis estadístico.

Todos los pacientes fueron evaluados con RM de encéfalo y neuroeje al diagnóstico e IRM de encéfalo posquirúrgico. Se utilizó el Estimador de Kaplan-Meier para evaluar la curva de sobrevida respecto a las variables de histología, presencia de metástasis, uso de radioterapia en el tratamiento y porcentaje de exéresis tumoral.

Se analizaron y compararon nuestros resultados con los obtenidos por diversos protocolos de tratamiento de esta enfermedad.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

Resultados

La cohorte contempla a 11 pacientes, 5 de ellos tenían 3 años o menos al momento del diagnóstico.

Se observó la siguiente distribución de grupos histológicos: Clásico 63,6%, 7 pacientes. Células grandes/Anaplásico 18,1%, 2 pacientes. Desmoplásico/Nodular 9,1%, 1 paciente. Sin dato 9,1%, 1 paciente (Gráfico 1).

En nuestro estudio obtuvimos una sobrevida global a 1 año del 72,7%, a 3 años del 27,2% y a 5 años del 27,2%.

La mediana de sobrevida de los pacientes de 3 años o menores fue de 13 meses. La mediana de sobrevida de los mayores de 3 años fue de 32,5 meses.

A continuación, desglosaremos algunos aspectos que son inherentes al tratamiento, como la administración de radioterapia al inicio del protocolo terapéutico o luego de llegar a la

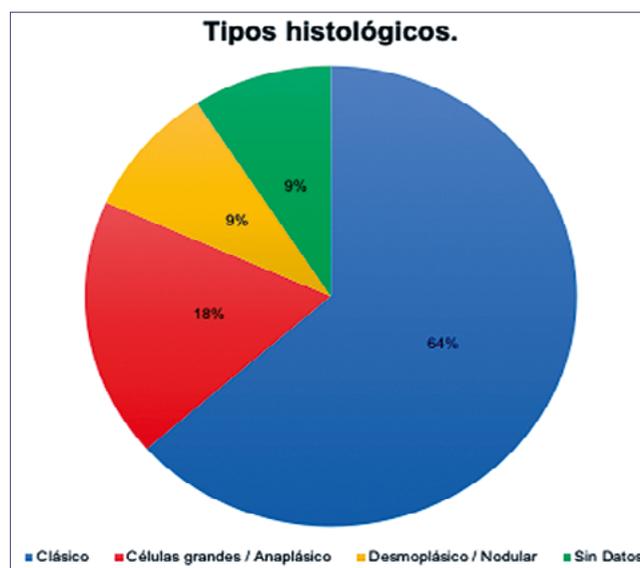


Gráfico 1. Distribución según subtipo histológico.

edad para recibirla, la presencia de metástasis al momento del diagnóstico, así como también el impacto en la supervivencia que tuvo en nuestros pacientes el porcentaje de resección tumoral de la fosa posterior.

Descripción de pacientes que recibieron radioterapia

De los 5 pacientes de 3 años o menores de nuestro grupo, 1 solo llegó a recibir radioterapia al alcanzar la edad para el tratamiento, concluido el protocolo Baby Pog, correspondiente al 20% de este subgrupo. Dicho paciente fue diagnosticado en 2014 y a la fecha sigue vivo y en seguimiento.

De los 6 pacientes mayores de 3 años, 5 recibieron radioterapia, correspondiendo al 83% de este subgrupo. Obtuvimos una mediana de supervivencia de 34,5 meses.

La mediana de supervivencia en pacientes que recibieron radioterapia, independiente del grupo etario, fue de 50,5 meses.

Cabe destacar que los pacientes con supervivencia mayor a 5 años o que se encuentran vivos al seguimiento actual, el 100% recibió radioterapia craneoespinal como parte del tratamiento.

La mediana de supervivencia en pacientes que no recibieron radioterapia, independiente del grupo etario fue de 9 meses.

Impacto en la supervivencia en pacientes metastásicos que recibieron radioterapia

En nuestra cohorte, 5 pacientes se presentaron con metástasis. 2 de ellos eran menores de 3 años, por lo que recibieron inicialmente protocolo quimioterápico Baby Pog. En este grupo observamos una mediana de supervivencia de 13,5 meses. De estos pacientes, uno completó el protocolo quimioterápico inicial y al alcanzar la edad, se sometió a radioterapia craneoencefálica más quimioterapia. Este paciente completó el tratamiento y continúa en seguimiento (Gráfico 2).

Impacto en la supervivencia respecto al porcentaje de exéresis tumoral

El 81,8% de los pacientes, vale decir 9 de ellos, tuvieron exéresis entre del 100% de la masa tumoral principal de fosa posterior, estimada por neurorradiólogo según informe de estudio imagenológico posquirúrgico (Gráfico 3).

Obtuvimos una mediana de supervivencia de 35 meses en pacientes con exéresis completa del tumor de fosa posterior, 34 meses en pacientes con exéresis subtotal y 10 meses en el paciente que tuvo una exéresis menor al 50% del volumen total del tumor.

Discusión

Como se expuso anteriormente, en nuestro estudio observamos que nuestra cohorte de 11 pacientes con diagnóstico de meduloblastoma y edad menor o igual a 4 años al momento del diagnóstico, una supervivencia global a 1 año del 72,7%, a 3 años del 27,2% y a 5 años del 27,2%.

En una evaluación entre 2003 al 2005, presentada en la guía PINDA 2008, se reportaron 29 pacientes, con una mediana de edad de 18,3 meses, 6 de ellos correspondían a meduloblastomas. De los 29 casos, sólo se logró la resección

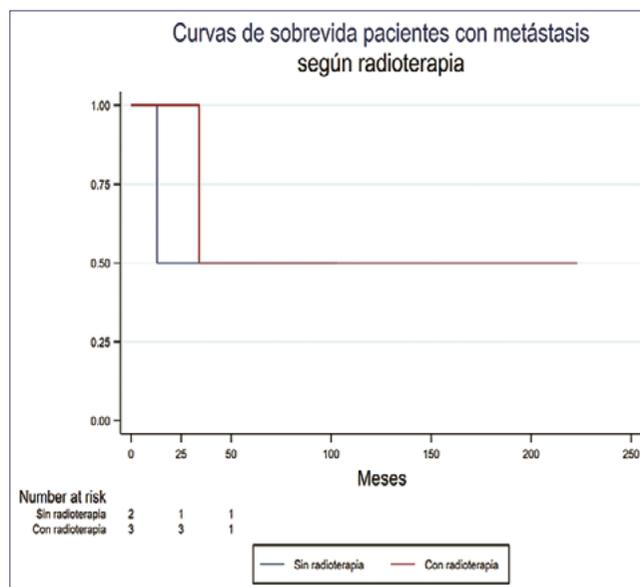


Gráfico 2. Impacto en la supervivencia en pacientes metastásicos que recibieron radioterapia.

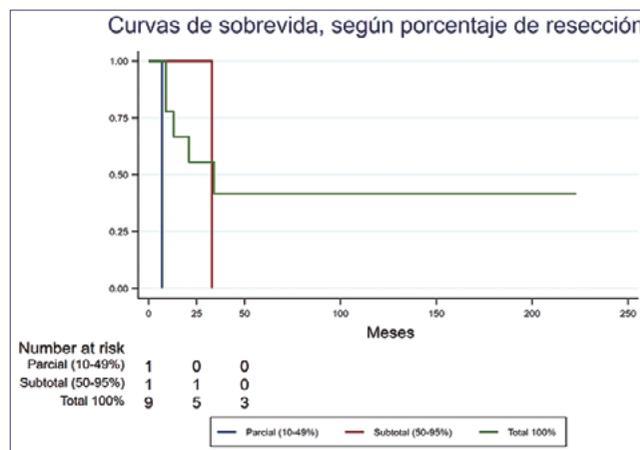


Gráfico 3. Supervivencia según porcentaje de resección tumoral.

completa en 5 de ellos, vale decir el 17,2%.

La guía PINDA reporta una supervivencia global a tres años de 51,7% y supervivencia libre de eventos de 33% del total del grupo. La distribución histológica de los casos fue la siguiente: 6 meduloblastoma, 6 ependimomas anaplásicos, 3 PNET, 2 tumores de tronco, 2 gliomas de la vía óptica, 2 ependimomas de bajo grado, 2 astrocitomas de bajo grado, 1 pineoblastoma, 1 oligodendroglioma anaplásico, 1 astrocitoma de bajo grado, 1 cáncer de plexo coroideo y 3 casos sin histología. No se hace ninguna distinción entre las distintas entidades tumorales.

En una segunda revisión PINDA entre los años 2013 a 2018, el número de pacientes Baby PINDA fue de 44, con edad promedio 1,5 años. La supervivencia global fue de 54,8% con 24 vivos y 16 fallecidos¹⁵. Estos resultados no son del todo comparables al incluir tumores de diversos comportamientos biológicos, por lo que se infiere que los resultados

Tabla 1. Cuadro comparativo de estudios de tratamiento de meduloblastomas

| Estudio | Año de publicación | n de meduloblastoma | Sobrevida global reportada | Sobrevida libre de progresión reportada | Muerte asociada al tratamiento |
|----------------|--------------------|---------------------|----------------------------|---|--------------------------------|
| Baby POG | 1993 | 62/198 | 72% a 1 año | 42% a 1 año | 4/198 |
| HIT 2000 | 2015 | 90/211 | 66,3% a 5 años | 55,1% a 5 años | 1/211 |
| SJYC07 | 2018 | 81 | 59,4% a 5 años | 31,3% a 5 años | 0 |
| Head Start III | 2020 | 92 | 62% a 5 años | 46% a 5 años | 2 |

a nivel nacional en meduloblastoma en menor de 3 años corresponden a una supervivencia menor, sin embargo, no disponemos de los datos para hacer una comparación fidedigna solamente de meduloblastomas en este grupo etario.

A continuación, exponemos una tabla resumen con los principales estudios que guían actualmente, tanto en Chile como en el resto del mundo, la compleja toma de decisiones que existe al tratar pacientes pediátricos con meduloblastoma.

En la Tabla 1 vemos un resumen de la supervivencia global y libre de progresión reportada en estos estudios para el grupo completo estudiado, utilizados para comparar con nuestros resultados. Observamos que hay una diferencia importante respecto a los resultados obtenidos en estudios más recientes y son similares a los obtenidos por el protocolo Baby Pog, el cual tiene los peores resultados de supervivencia respecto a los tratamientos propuestos en las publicaciones más recientes.

Destaca en nuestra serie una alta proporción de pacientes con exéresis completa en este rango etario, al compararla con la realidad nacional ilustrada en la serie PINDA. Pero no se traduce necesariamente en mejores resultados, al ser uno de los principales problemas del meduloblastoma la recidiva a distancia (evitada principalmente por la radioterapia de neuroeje). Nuestra serie ratifica el peor pronóstico de los pacientes en que la radioterapia es omitida, y que son sometidos a protocolos de quimioterapia tradicional⁹⁻¹⁵.

Esto ha motivado a explorar múltiples alternativas de tratamiento en este grupo etario como lo son la quimioterapia prolongada que sirvan de “puente” hasta que el paciente cumpla más de 3 años y se pueda someter a radioterapia craneoespinal y quimioterapia, como lo propone el protocolo Baby Pog¹⁰, utilizado hasta 2020 en nuestro país como recomendación en la Guía PINDA. También se ha propuesto la utilización de metotrexato endovenoso e intraventricular publicado en el estudio HIT 2000¹¹, la intensificación de la quimioterapia según la estratificación de riesgo, utilizando el estudio molecular del tumor, publicado en el estudio SJYC07¹², y quimioterapia mieloablativa con trasplante de rescate medular, esta última estrategia, publicado en el estudio CCG-99703 y en los estudios HEAD START, mostrando los resultados más prometedores a la fecha^{13-16,17}.

En nuestro centro se ha utilizado hasta el 2020, el protocolo Baby Pog en pacientes menores de 3 años diagnosticados con meduloblastoma, como quimioterapia posquirúrgica hasta que alcanza una edad de 3 años, donde se inicia radioterapia craneoespinal y quimioterapia para consolidar el tratamiento. Este protocolo ha demostrado ser inferior

en cuanto a la supervivencia de los pacientes, respecto a las alternativas previamente citadas, como se ilustra en nuestra casuística específica y en los datos reportados por PINDA.

Parte del desafío a futuro es identificar un tratamiento individualizado para cada paciente. Los estudios genómicos han demostrado que este tumor comprende al menos cuatro subgrupos moleculares (SHH, WNT, Grupo 3 y, Grupo 4) con características clínicas distintas, que incluyen patrones de recurrencia heterogéneos y propensión a la diseminación metastásica¹⁸. Los pacientes SHH y Grupo 4 tienen un pronóstico intermedio y pueden mostrar diseminación metastásica, especialmente los tumores Grupo 4 que comprenden la mayoría de los casos de meduloblastomas metastásico. Los tumores del subgrupo WNT se asocian con un pronóstico mucho más favorable, en contraste con los tumores Grupo 3 que se asocian con malos resultados y con frecuencia muestran diseminación metastásica en el momento de la presentación o recurrencia¹⁶⁻¹⁸. Como vimos en nuestra serie, hay una gran variación desde el punto de vista del comportamiento biológico entre los distintos subtipos histológicos, poniéndonos como desafío el incluir nuevas herramientas para la estratificación de riesgo, como el estudio molecular.

El tratamiento del meduloblastoma metastásico en menores de 3 años también es un tema de controversia, siendo la omisión de radioterapia en este subgrupo particularmente ominosa. Sin embargo, no es invariablemente fatal, existiendo reportes que muestran que subgrupos moleculares o histológicos de mejor pronóstico mantienen este pronóstico favorable al tener presentación inicial metastásica. En el estudio Head Start III se reportó que los pacientes con meduloblastoma nodular/desmoplásico tuvieron índices de supervivencia libre de progresión y global a 5 años de $89 \pm 6\%$ y $89 \pm 6\%$ en comparación con $26 \pm 6\%$ y $53 \pm 7\%$ para el clásico y $38 \pm 13\%$ y $46 \pm 14\%$ para meduloblastoma de células grandes/anaplásico (LCA), respectivamente¹⁸. Uno de nuestros pacientes menor de 3 años, metastásico y con subgrupo histológico células grandes/anaplásico, considerado como de pronóstico desfavorable por sí mismo, ha presentado supervivencia mayor a 5 años, lo que realiza la importancia del estudio molecular, independiente de la clasificación histológica.

Conclusión

El tratamiento del meduloblastoma en infantes, definido por nuestro grupo de trabajo como niños de 4 años o menores, tiene una tasa de mortalidad mucho mayor a los meduloblastomas que se presentan en pacientes mayores.

Nuestra estrategia de tratamiento siguiendo las guías clínicas que existen para ello en nuestro país ha entregado resultados similares a los en la literatura para el protocolo Baby Pog¹⁰, lo que a la luz de los protocolos modernos entrega tasas de sobrevida que parecen ser insuficientes. Pareciera ser fundamental la incorporación del estudio molecular para estratificación de riesgo y la utilización de quimioterapia mieloablativa. La evidencia avala la indicación de quimioterapia intraventricular en casos seleccionados. La omisión de radioterapia en pacientes seleccionados puede otorgar menores riesgos cognitivos y disminuir en forma importante las secuelas, en el contexto de un protocolo adyuvante actualizado y fundamentado en la evidencia.

Agradecimientos: A todos los que hicieron posible la realización de este trabajo, en especial a mi esposa Verónica por su paciencia e incondicional apoyo.

Referencias

- Huang GH, Xu QF, Cui YH, Li N, Bian XW, Lv SQ. Medulloblastoma stem cells: Promising targets in medulloblastoma therapy. *Cancer Sci*. 2016;107(5):583-589.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-820.
- Vladoiu MC, El-Hamamy I, Donovan LK, et al. Childhood cerebellar tumours mirror conserved fetal transcriptional programs. *Nature*. 2019;572(7767):67-73.
- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015 [published correction appears in *Neuro Oncol*. 2018 Nov 17; null]. *Neuro Oncol*. 2018;20(suppl_4):iv1-iv86.
- Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry Annual Report 2016. Mainz, Germany: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2017.
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2006 Oct;7(10):797]. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-820.
- Johnston, Donna L, et al. "Survival of children with medulloblastoma in Canada diagnosed between 1990 and 2009 inclusive." *Journal of neuro-oncology* vol. 124,2(2015): 247-53.
- Veneroni L, Boschetti L, Barretta F, et al. Quality of life in long-term survivors treated for metastatic medulloblastoma with a hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) strategy. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(11):1969-1976.
- Dhall G, Grodman H, Ji L, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1169-1175.
- Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1725-1731.
- Pompe RS, von Bueren AO, Mynarek M, et al. Intraventricular methotrexate as part of primary therapy for children with infant and/or metastatic medulloblastoma: Feasibility, acute toxicity and evidence for efficacy. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2634-2642.
- Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):768-784.
- Cohen BH, Geyer JR, Miller DC, et al. Pilot Study of Intensive Chemotherapy With Peripheral Hematopoietic Cell Support for Children Less Than 3 Years of Age With Malignant Brain Tumors, the CCG-99703 Phase I/II Study. A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Neurol*. 2015;53(1):31-46.
- Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg*. 1994;81(5):690-698.
- Protocolo de tumores del sistema nervioso central en < de 3 años PINDA 2021.
- Dhall G, Grodman H, Ji L, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1169-1175.
- Dhall G, O'Neil SH, Ji L, et al. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on "Head Start" III: a multi-institutional, prospective clinical trial. *Neuro Oncol*. 2020;22(12):1862-1872.
- Edelstein K, Spiegler BJ, Fung S, et al. Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro Oncol*. 2011;13(5):536-545.