

Glioma maligno radioinducido asociado a meduloblastoma: reporte de un caso y revisión bibliográfica

Fernando Caif, Bruno Boiero, Raúl Hidalgo

Servicio de Neurocirugía, Hospital Central. Mendoza, Argentina

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de Glioma Maligno Radioinducido (GMRI) asociado a meduloblastoma (MB) en la infancia.

Descripción del caso: Paciente de 26 años de edad, con antecedente de meduloblastoma (11 años de edad) y carcinoma papilar de tiroides (22 años de edad), que presentaba lesión expansiva parieto-occipital derecha. Se realizó resección quirúrgica y la anatomía patológica informó astrocitoma anaplásico. Se realizó tratamiento coadyuvante con radioterapia y quimioterapia postoperatoria.

Discusión: Los GMRI son de rara presentación. El MB se encuentra entre los tumores más frecuentemente asociados. La dosis estándar de radioterapia utilizada en los MB, asociado a la quimioterapia, puede jugar un importante rol en el desarrollo de tumores radioinducidos. La resección quirúrgica y la re-irradiación han demostrado mejorar la sobrevida.

Conclusión: Si bien los TRI son infrecuentes, su presentación debe ser tenida en cuenta en los controles a largo plazo a fin de realizar un precoz tratamiento.

Palabras Claves: Meduloblastoma; Glioma Maligno Radioinducido; Radioterapia

ABSTRACT

Objective: To report a patient with a radio-induced malignant glioma (RIMG) associated with medulloblastoma (MB) treated during childhood

Case report: A 26-year-old patient with a history of medulloblastoma at 11-years-old and papillary thyroid carcinoma at 22-years-old presented with a right parieto-occipital tumor. The current mass was resected and histopathological study revealed an anaplastic astrocytoma. After surgery, the patient received adjuvant radiotherapy and chemotherapy.

Discussion: RIMG is a rare tumor, for which medulloblastoma is one of the most frequent associations. The standard doses of radiotherapy (combined with chemotherapy) used in patients with MB may play an important role in the development of RIMG. Surgical resection and re-irradiation have been shown to prolong survival.

Conclusions: Even though radio-induced malignant gliomas are rare, there appears to be an association with past medulloblastomas, likely because of the radiation therapy required to treat the original tumor.

Key words: Medulloblastoma; Radioinduced Malignant Glioma; Radiotherapy

INTRODUCCIÓN

El abordaje terapéutico de los gliomas malignos es en la actualidad objeto de permanente revisión a fin de modificar la evolución natural de esta enfermedad. Uno de los factores reconocidos y estudiados en su etiopatogenia es la radiación ionizante, la cual incrementa sensiblemente el riesgo de aparición en la adultez, en pacientes que recibieron radioterapia holocraneana (RTH) en la infancia. El Meduloblastoma (MB) es uno de los tumores más frecuentemente asociados a los gliomas malignos radioinducidos debido a su alta incidencia en pacientes pediátricos y a la intensa exposición a la radioterapia (RT) utilizada para su tratamiento. Presentamos a continuación el caso de una paciente con antecedente de MB, que posterior a la RTH, presentó de forma diferida neoplasias asociadas a la misma.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 26 años de edad con antecedente de tumor vermiano diagnosticado a los 11 años de edad. En aquel momento se realizó resección tumoral, cuya anatomía patológica informó Meduloblastoma. Se indicó coadyuvancia postoperatoria con radioterapia ho-

locraneana (RTH) cumpliéndose un esquema de 36 Gy en cráneo, 26 Gy en la unión craneocervical y un Boost en fosa posterior de 20 Gy. Se completó además con 9 ciclos de quimioterapia (QT) con Vincristina. En el mismo año del diagnóstico, se colocó una válvula de derivación ventrículo peritoneal por hidrocefalia asociada. A los 22 años de edad la paciente presentó bocio tiroideo, lo que motivó la resección de la glándula tiroides con parámetros oncológicos, informando la anatomía patológica carcinoma tiroideo de estirpe papilar. Se completó tratamiento oncológico postoperatorio con I 131 La paciente permaneció libre de enfermedad por 4 años.

A los 26 años consultó a nuestro nosocomio por cefalea, vómitos y trastorno de la marcha de 1 mes de evolución. En el examen neurológico la paciente se encontraba vigil, cognitivamente deteriorada con trastornos en la atención y la memoria a corto plazo, disminución bilateral de la agudeza visual sin déficit campimétrico objetivable, sin déficit motor, temblor simétrico de gran amplitud, dismetría bilateral y marcada ataxia de la marcha. Se realizó RMN de cerebro de 1.5T donde se observó una lesión cortico subcortical parieto-occipital derecha, heterogénea y de límites difusos, con infiltración del fórceps mayor y periependimario en el cuerno temporal, atrio y cuerno occipital, isointensa en T1 e hiperintensa en T2 con realce heterogéneo a la administración de contraste y centro de

Fernando Caif

fernandocaif@gmail.com

necrosis (fig. 1). Se procedió a la intervención quirúrgica con resección total de la lesión (fig. 2) y control imagenológico postoperatorio satisfactorio a las 72hs (fig. 1). La anatomía patológica informó una proliferación neoplásica de estirpe astrogliar, con células anaplásicas (fig. 3), marcada angiogénesis y necrosis isquémica (fig.4), compatible con Glioma de alto grado (GIV, WHO). La inmunohistoquímica de la lesión dió resultado positivo para vimentina, PGFA y Ki 67 (>4%), inmunofenotipo compatible con glioma maligno GIV (WHO). No se realizó biología molecular tumoral al no disponer en nuestro nosocomio de un laboratorio para dicho estudio. En el postoperatorio se decidió indicar 30 Gy de RTH y QT con Temozolamida. La paciente evolucionó favorablemente no agregando déficits neurológicos postoperatorios.

DISCUSIÓN

El MB es el tumor primario del sistema nervioso central (SNC) más frecuente de la infancia,⁶ y a su vez es el tumor pediátrico con mejor respuesta a la radioterapia (RT) y quimioterapia (QT). El tratamiento solo con RT logra un buen control de la enfermedad por encima del 50% de los niños con MB, lo que sumado a la QT puede llegar a controlar hasta un 80% de la enfermedad. El esquema terapéutico con RT en mayores de 3 años (grupo considerado de alto riesgo) consiste en la aplicación de una “dosis estándar”

de 36 Gy craneoespinal con un boost de 55,8 Gy en la fosa posterior y/o lugares metastásicos.⁵ Además el tratamiento QT con agentes alquilantes, tales como la ciclofosfamida y la vincristina, han demostrado una clara mejoría en la sobrevida.⁶ Esto permite observar en algunos pacientes, la aparición de complicaciones tardías.

Entre los efectos colaterales descriptos por la RT se encuentra la radionecrosis, deterioro cognitivo, trastornos de irrigación de scalp, y los tumores radioinducidos (TRI).² Cohan et al. definieron los parámetros para la identificación de los TRI:

1. El TRI debe desarrollarse en el mismo lugar de la RT.
2. Un adecuado período de latencia debe ser observado entre la RT y el diagnóstico del tumor.
3. El tumor debe tener histología distinta del tumor original.
4. El paciente no debe tener patología favorecedora de crecimiento tumoral.¹ En particular se ha enfatizado ampliamente en el incremento del riesgo de desarrollo de tumores malignos posteriores a la RT tanto en SNC,^{8,9} como en la glándula tiroides, debido a la alta sensibilidad de esta última al efecto carcinogénico de la radiación ionizante.^{8,10,11} Si bien en nuestra paciente el período de latencia entre la RT y el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides fue de 11 años, la latencia varía entre 5 y 20 años según las distintas series.¹² A su vez, los subtipos histoló-

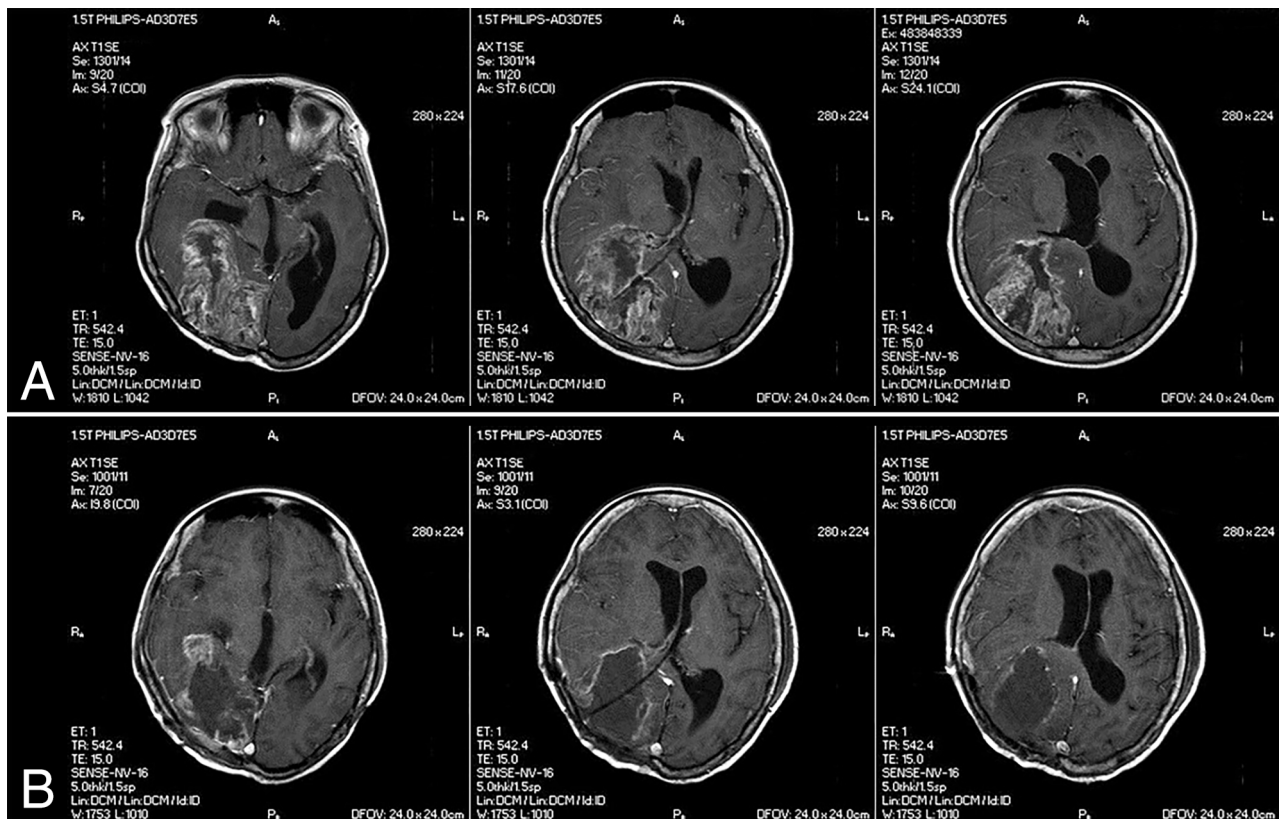


Figura 1: A) RMN de ingreso B) Postquirúrgica a las 72hs.

gicos más frecuentes en los carcinomas de tiroides radioinducidos son la variedad papilar y folicular.^{8,11} Se ha descrito de manera amplia los TRI en SNC, representando menos del 1% de los tumores de SNC en la

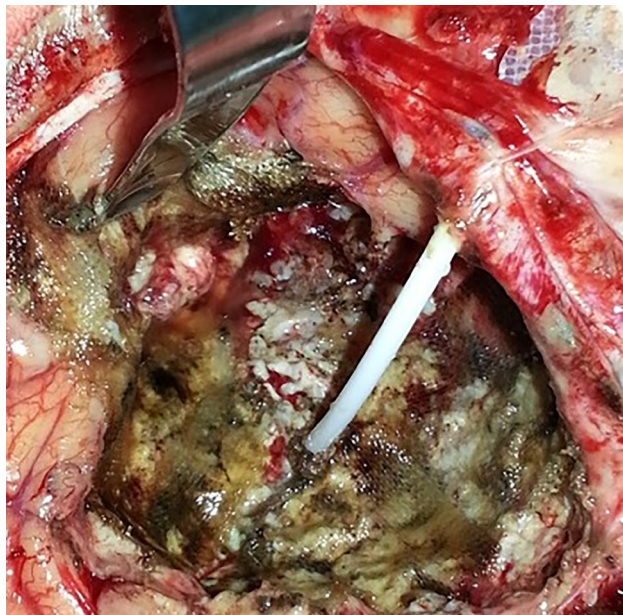


Figura 2: Imagen intraquirúrgica post resección.

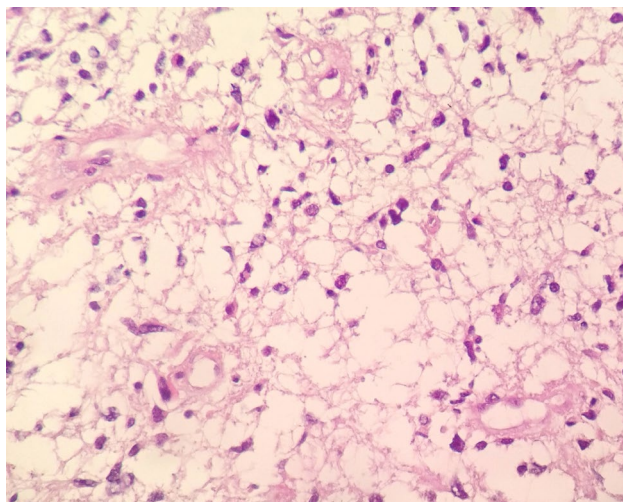


Figura 3: Proliferación neoplásica de estirpe astrogliar con células anaplásicas en estroma fibrilar.

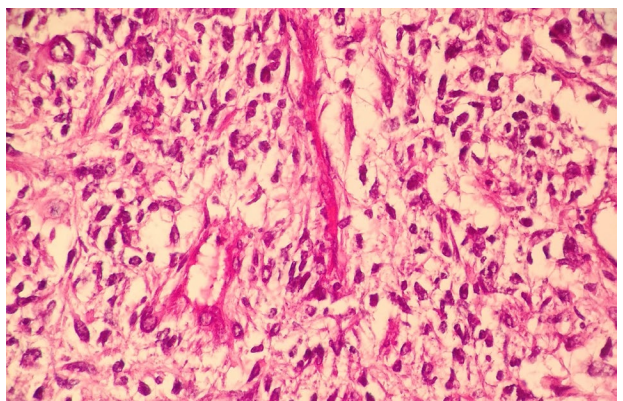


Figura 4: Angiogénesis con áreas de necrosis isquémica.

adultez. Las entidades oncológicas con mayor asociación a los TRI son el MB y la leucemia linfoblástica aguda (LLA). El meningioma es el tumor más frecuente en la actualidad asociado a irradiación,⁹ sin embargo los gliomas malignos radioinducidos (GMRI) han sido reportados en múltiples publicaciones desde 1960,¹¹ constituyendo un grupo poco frecuente de tumores aunque de desafiante manejo terapéutico debido a su mal pronóstico. En la reciente revisión de Elsamadicy et al., se evaluaron 172 casos publicados con una incidencia anual del 0,0176% (53/3.000.000).² En la mencionada revisión, la media del período de latencia fue de 9 años, con un riesgo acumulativo de 0,5 a 2,7% a los 15 años postirradiación.⁴ Los GMRI representan la entidad maligna más frecuente postirradiación, siendo en un 75% glioblastomas (GB) y en un 25% astrocitomas anaplásicos (AA).^{7,9}

La etiopatogenia y los hallazgos moleculares asociados al desarrollo de los GMRI dejan aún muchos interrogantes por resolver. Se sabe que luego de determinado tiempo de exposición se incrementa la actividad de moléculas transductoras de la familia RAS-oncogenas las que llevarían a la activación de múltiples señales de transducción, jugando un importante rol en los efectos a largo plazo de las células sobrevivientes al estrés oxidativo.^{9,13} Los hallazgos moleculares como la presencia de la mutación del gen p53, la presencia del 19q y 17q LOH con la amplificación del EGFR en casos de GMRI han sido más comúnmente asociados a gliomas secundarios y GB pediátricos que a los primarios. A su vez la mutación del gen p53 es frecuentemente asociado a múltiples TRI como el sarcoma de tejidos blandos, el carcinoma de tiroides y el meningioma.³ También está descrita la hipermetilación de la Metil Guanina metil-transferasa (MGMT) generando un silenciamiento en su expresión y como consecuencia una mejor respuesta a la temozolamida (TMZ).^{2,3}

El abordaje terapéutico en este grupo de pacientes representa en la actualidad un desafío, debido a la baja supervivencia media, estimada en algunos reportes cercanos a los 11 meses,⁷ teniendo mejor pronóstico de supervivencia el AA (20% a los 5 años) que el GB (0% a los 5 años). En la investigación clínica realizada por Paulino et al.,⁷ se pudo demostrar mejores resultados en el pronóstico postoperatorio en pacientes que fueron re-irradiados versus aquellos que no lo fueron. Parecería ser además que las complicaciones agudas de la RT como la alopecia local y el edema cerebral no son un impedimento, pudiéndose controlar las mismas médicamente con un bajo riesgo-costo/beneficio. Esto es sustentado con una clara mejoría en la supervivencia para los pacientes que recibieron nuevamente RT, con una tasa de supervivencia a los 1, 2 y 5 años del 58,5%, 20,5% y 6,5% respectivamente, versus aquellos pacientes que no fueron re-irradiados con tasas a los 1,2 y

5 años del 15,1%, 3% y 0% respectivamente.

El inicio del tratamiento en gliomas de alto grado con TMZ, mejora la sobrevida media según el reporte de Elsamadicy et al.² En dicha revisión puede observarse a partir de 2007, una mejoría en la sobrevida debido a la implementación de la TMZ como terapéutica concomitante a la RT, alcanzando medias de 16,5 meses de sobrevida.

CONCLUSIÓN

Los GMRI son una entidad nosológica de excepcional presentación. Pese a que la RT es una comprobada y efectiva terapia en el tratamiento estándar de tumores cerebrales y otras neoplasias de cabeza y cuello, la misma aca-

rrea riesgos a corto y largo plazo. El hecho que el MB sea el segundo tumor más frecuente asociado a neoplasias radioinducidas, probablemente se debe no sólo a la aplicación de RT más agresiva en su tratamiento asociado a quimioterapia, sino también a que es una de las enfermedades oncológicas de mayor incidencia en la infancia que requiere, como la LLA, un importante enfoque radioterapéutico. Los períodos de latencia para la presentación de un GMRI deben ser tenidos en cuenta, requiriendo controles a largo plazo (mayor a 10 años) del paciente en busca de la detección precoz para un pronto inicio de la terapéutica. A su vez la re-irradiación y el tratamiento con TMZ han demostrado un incremento en la sobrevida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer* 1948, 82:8-34.
- Elsamadicy AA, Babu R, Kirkpatrick JP, Adamson DC. Radiation-Induced malignant glioma. *World Neurosurg.* 2015 Apr;83(4):530-42.
- Gessi M, Maderna E, Guzzetti S, Cefalo G, Massimino M, Solero CL, Finocchiaro G, Pollo B. Radiation-induced glioblastoma in a medulloblastoma patient: a case report with molecular features. *Neuropathology.* 2008 Dec;28(6):633-9.
- Hamasaki K, Nakamura H, Ueda Y, Makino K, Kuratsu J. Radiation induced glioblastoma occurring 35 years after radiation therapy for medulloblastoma: case report. *Brain Tumor Pathol.* 2010 Apr;27(1):39-43.
- Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2015 Sep 2.
- Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: Clinical and biologic aspects. *NeuroOncol.* 1999 Jul;1(3):232-50. Review.
- Paulino AC, Mai WY, Chintagumpala M, Taher A, Teh BS. Radiation induced malignant gliomas: is there a role for reirradiation?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Aug 1;71(5):1381-7.
- Pettorini BL, Narducci A, De Carlo A, Abet F, Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Di Rocco C. Thyroid neoplasm after central nervous system irradiation for medulloblastoma in childhood: report of two cases. *Childs Nerv Syst.* 2009 May;25(5):631-4.
- Pettorini BL, Park YS, Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Di Rocco C. Radiation-induced brain tumours after central nervous system irradiation in childhood: a review. *Childs Nerv Syst.* 2008 Jul;24(7):793-805.
- Roggli VL, Estrada R, Fechner R. Thyroid neoplasia following irradiation for medulloblastoma: report of two cases. *Cancer.* 1979 Jun;43(6):2232-8.
- Saenger EL, Silverman FN, Sterling TD, Turner ME. Neoplasia following therapeutic irradiation for benign conditions in childhood. *Radiology* 74:889-904, 1960.
- Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RD, Lubin JH, Baum ES, Siegel SE. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991, 51:2885-2888.
- Valerie K, Yacoub A, Hagan MP, Curiel DT, Fisher PB, Grant S, Dent P. Radiation-induced cell signalling: inside-out and outside-in. *Mol Cancer Ther* 2007, 6(3):789-80.

COMENTARIO

Los autores presentan el caso de una paciente femenina con antecedente de un medulloblastoma a los 11 años cuyo tratamiento fue cirugía, quimioterapia con Vincristina y radioterapia en cráneo, unión craneocervical y un boost en fosa posterior. Luego desarrolló un carcinoma papilar de tiroides a los 22 años, y finalmente a la edad de 26 años un glioma de alto grado parieto-occipital derecho tratado con resección quirúrgica total, radioterapia y quimioterapia con temozolamida.

El trabajo está bien estructurado, presentado y desarrollado con buena actualización y discusión de los diferentes tópicos.

La asociación de la radioterapia y la carcinogénesis está ampliamente demostrada y tiene relación con la dosis, la edad del paciente al momento de la exposición y algún tipo de predisposición genética. Los tumores craneanos (cerebro, meninges, hueso y tejido conectivo) radio inducidos y en especial los gliomas malignos son muy poco frecuentes, el riesgo acumulado de ocurrencia de tumores cerebrales malignos post-radioterapia en casos de adenomas de hipófisis es de 2.7 % a 15 años,⁶ y 2.4% a 20 años con un riesgo mayor a 10 veces que la población general.³ En relación al primer criterio diagnóstico de Cahan y col.¹ sobre el desarrollo de tumores radio inducidos que ocurren dentro del campo de irradiación podemos deducir que los tumores radio inducidos son dosis dependiente, pero hay trabajos sobre ocurrencia de tumores con baja dosis de radioterapia;^{1,4} además, Meadows y col.² informaron la ocurrencia de tumores en los bordes del campo de la radioterapia (baja dosis) en un 17%.

También se ven menos reportes de TRI en los casos de Radiocirugía estereotáctica Gamma Knife y de Radioterapia estereotáctica fraccionada probablemente relacionado a la menor irradiación de tejido sano.⁵

Ruben Mormandi
FLENI, CABA

BIBLIOGRAFÍA

1. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL (1998) Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer* 82:8–34.
2. Meadows AT, D'Angio GJ, Mike V, Banfi A, Harris C, Jenkin RD, Schwartz A (1977) Patterns of second malignant neoplasms in children. *Cancer* 40:1903–1911.
3. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M (2005) Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 90:800–804.
4. Ron E, Modan B, Boice JD Jr, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L (1988) Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 319:1033–1039.
5. Sheehan J, Yen CP, Steiner L (2006) Gamma knife surgery induced meningioma. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg* 105:325–329.

COMENTARIO

El artículo de Caif y col. reporta un caso de glioma de alto grado radio-inducido, que se ajusta correctamente a los clásicos criterios propuestos por Cahan et al. de 1948:

1. Localización en el campo de tratamiento actínico previo;
2. no estar presente en el momento de la radioterapia;
3. intervalo de tiempo suficiente entre la irradiación y la aparición de la neoplasia secundaria;
4. histopatología diferentes entre ambos tumores, y
5. ausencia de enfermedades o condiciones genéticas predisponentes (neurofibromatosis, Li Fraumeni, etc.).¹

En futuras revisiones, la biología molecular deberá incorporar nuevos criterios que completen la independencia nosológica de cada tumor, apoyando el concepto de radio-inducción, ya que no se puede descartar de manera absoluta la existencia (o no) de mutaciones conductoras (o “drivers”) metacrónicas comunes a los tres tumores. Quizás en vez de requerir histopatología diferente (4° criterio conceptualmente pretérito para el siglo XXI), deberíamos referir la necesidad de perfiles moleculares distintos. Otro criterio a sumar que se desprende del anterior, es que una vez separada la patología oncológica inicial de la actínica-inducida, deben estudiarse mutaciones comunes en estas segundas (en el caso descrito, entre el carcinoma papilar de tiroides y el glioma de alto grado). Esto puede ofrecernos información útil en el campo de la radiotoxicidad génica, adquiriendo certeza la causa-efecto.

Respecto a los marcadores moleculares, es de vital importancia comprender la génesis tumoral para conocer el pronóstico y ajustar la terapéutica. El panel básico debe confirmar la existencia de mutación de IDH (asociada a mejor pronóstico), p53 (gen supresor de tumor asociado a peor pronóstico), amplificación del gen EGFR (proto-oncogen asociado con las vías de señalización de las tirosin-kinasas -las cuales el autor mencionó indirectamente a través de la familia RAS en la discusión- que principalmente genera un aumento de las señales de proliferación celular e inhibición simultánea de la apoptosis), la co-delección 1p19q (mejor pronóstico) y el estado de metilación del promotor del gen MGMT (gen que se encarga de remover agentes alquilos, metilación que impacta en menor función del gen, y estado que resulta en que la temozolamida alquile el ADN sin posibilidad de reparación/remoción por MGMT y envío de la célula tumoral a apoptosis).^{2,3,4} Por lo descrito, surge la siguiente pregunta: alguna de estas mutaciones, pudieron estar presentes en el glioma de alto grado y el carcinoma papilar de tiroides del presente reporte? Una respuesta afirmativa a esta pregunta implica mayor vulnerabilidad de ciertos genes a los rayos que requerirá mejor ajuste de la carga ionizante en el futuro.

Tomás Funes

Sanatorio Otamendi, CABA

BIBLIOGRAFÍA

1. Arán-Echabe E, Cascallar Caneda L. “Glioma radioinducido secundario a tratamiento radioquirúrgico de un schwannoma del nervio Vestibular”. *Neurocirugía*. 2016; 27(1):33–37.
2. Chen R, Ravindra V. “Molecular features assisting in diagnosis, surgery, and treatment decision making in low-grade gliomas”. *Neurosurg Focus* 2015, 38 (3): E2.
3. Eckel-Passow JE, Lachance DH. “Glioma group based on 1p19q, IDH and TERT promoter mutations in tumors”. *N Engl J Med* 2015, 372:2499
4. Karsy M, Neil J. “A practical review of prognostic correlations of molecular biomarkers in glioblastoma”. *Neurosurg Focus* 2015, 38 (3): E4.

COMENTARIO

Los autores reportan en caso inusual de glioma maligno radioinducido en un paciente portador de meduloblastoma tratado con cirugía, quimioterapia y radioterapia, que desarrolla 11 años después un carcinoma papilar de tiroides y 15 años después un glioma maligno supratentorial. La comunicación correctamente presentada es realmente excepcional y justifica plenamente su publicación.

El desarrollo de tumores años después del tratamiento radiante, si bien es un hecho conocido, es muy infrecuente, este re-

porte clínico es excepcional dado que el paciente desarrolló 2 tumores malignos posteriormente al meduloblastoma tratado.

Entiendo que la edad al momento de la irradiación, la sensibilidad de la tiroides y el daño en el ADN de genes y oncogenes son motivos conocidos en el desarrollo de las neoplasias que no se pueden modificar. Sin embargo, actualmente existen técnicas de irradiación mediante radioterapia conformada, métodos de hipofraccionamiento e intensidad modulada, que considero deben ser tenidas en cuenta y valoradas por el radioterapeuta para evitar complicaciones.

Jaime Rimoldi

Sanatorio Güemes, CABA

COMENTARIO

Los autores reportan un caso de glioma maligno radioinducido (GMRI) asociado a meduloblastoma (MB) en la infancia.

Mencionan que el meduloblastoma es uno de los tumores intracraneales más frecuente de la infancia, correspondiendo al 20-25% de las presentaciones. La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia son sus tratamientos aceptados.

La radioterapia, que consiste en irradiación craneoespinal y focalizada en el sitio del tumor (fosa posterior) es uno de los pilares del tratamiento. Utilizada según los protocolos internacionales, tiene un porcentaje de efectos adversos que deben ser advertidos en todos los casos, y pueden corresponder a déficit cognitivos, alteraciones motoras y raramente tumores radioinducidos, como por ejemplo los astrocitomas anaplásicos.

Los autores expresan que es una patología muy poco frecuente, el abordaje terapéutico es un desafío debido a la baja sobrevida. Y nos dicen también que la etiopatogenia y los hallazgos moleculares asociados al desarrollo de los GMRI dejan aún muchos interrogantes por resolver.

Es la biología molecular hoy, en nuestro ámbito, un elemento fundamental para dirigir el tratamiento oncoespecífico y empezar a resolver interrogantes en la etiopatogenia de tumores tan infrecuentes como el que se presenta en este reporte.

Este trabajo muestra la enorme importancia actual de obtener la biología molecular de los tumores que realizamos tratamiento, porque de otra manera queda trunco el análisis de un caso tan interesante y que puede ayudar a dar luz sobre una patología infrecuente.

Juan Manuel Zaloff Dakoff, Rafael Torino

Hospital Británico de Buenos Aires