

## MEDULOBLASTOMUL – ASPECTE CLINICE ȘI TERAPEUTICE

**Dr. Cătălin Prăzaru<sup>1</sup>, Conf. Dr. Georgeta Diaconu<sup>1</sup>, Dr. Ana Ulinici<sup>1</sup>,  
H. Abou Ainain<sup>1</sup>, Alexandra Stoicescu Prăzaru<sup>2</sup>, Ioana Grigore<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Secția de Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

<sup>2</sup>Secția de Radioterapie, Institutul Regional de Oncologie, Iași

### REZUMAT

Meduloblastomul este o tumoră neuroectodermică primitivă întâlnită frecvent la vârsta pediatrică, cu incidență maximă între 5 și 10 ani. Tumora este localizată în general la nivelul vermisului sau ventriculului IV invadând emisferele cerebeloase. Tabloul clinic este dominat de semne de hipertensiune intracraniană și ataxie cerebeloasă. Explorările neuroimagistice contribuie la o diagnosticare și stadializare cât mai precisă a meduloblastomului. Tratamentul este complex cuprinzând rezecția chirurgicală a tumorii urmată de radio/chimioterapie. Prognosticul este în general rezervat, incidența sechelelor neurologice după tratament fiind crescută.

**Cuvinte cheie:** meduloblastom, copil

Meduloblastomul (MBL) este o tumoră primară embrionară a cerebelului, considerată cea mai frecventă tumoră malignă intracraniană la copil, care reprezintă aproximativ 25% din totalul neoplaziilor sistemului nervos central (SNC) înaintea vârstei de 15 ani (1). A fost descris pentru prima dată în 1925 de către Cusing și Bailey ca fiind o tumoră cerebeloasă cu celule mici și grad mare de malignitate (2). Ulterior, în 1983, Rorke, Becker și Hinton au propus ca meduloblastomul să fie inclus, alături de toate tumorile intracraniene cu celule mici, în categoria tumorilor neuroectodermale primitive (3). În prezent, nu mai sunt considerate entități similare deoarece, spre deosebire de MBL, tumorile neuroectodermale primitive supratentoriale au un profil genetic distinct, sunt mai agresive și de obicei răspund slab la terapia specifică. Din aceste considerente, în cea de-a patra ediție a clasificării tumorilor embrionare ale SNC, publicată de Organizația Mondială a Sănătății în 2007, MBL rămâne o categorie distinctă de celelalte tumori neuroectodermale primitive (3).

Localizat în general la nivelul vermisului sau ventriculului IV, invadează emisferele cerebeloase. Tumora manifestă o tendință marcată de extensie în vecinătate și de diseminare în spațiile subarahnoidiene, în particular spre regiunea rahidiană (1).

Meduloblastomul este rar întâlnit la adult, 75% dintre cazuri fiind diagnosticate la copii cu vârstă sub 16 ani (4). Datele din literatură raportează o preponderență masculină de 2:1 a acestei afecțiuni (5).

### ASPECTE HISTOPATOLOGICE

Meduloblastomul își are originea în celulele embrionare aflate la începutul stadiului de dezvoltare, care și-au oprit diferențierea și care determină tipul histologic. În aproximativ 50% dintre cazuri, la examenul microscopic sunt detectate pseudorozete perivascularare (pseudorozete Homer Wright) și celule tumorale caracteristice înconjurate de o zonă fibrilară (6). Din punct de vedere histopatologic tumora poate avea mai multe aspecte. În 2004, Eberhart clasifică MBL în 3 tipuri histopatologice: clasic sau nediferențiat, anaplastic, desmoplastic sau nodular. În urma studiilor recente genomice și moleculare s-a stabilit că MBL prezintă 4 variante moleculare distincte. Studiile au relevat că fiecare subgrup molecular prezintă caracteristici demografice și clinice particulare (7,8).

*Meduloblastomul grup 1* este forma cel mai rar întâlnită, fiind diagnosticat la aproximativ 10% din copii (9). Poate să apară la orice vârstă, dar este mai rar sub 3 ani. Repartiția pe sexe este egală. Tumora

Adresa de corespondență:

Alexandra Stoicescu Prăzaru, Secția de Radioterapie, Institutul Regional de Oncologie, Str. General Henri Mathias Berthelot 2-4, Iași  
E-mail: alexa\_stoicescu@yahoo.com

este în general localizată pe linia mediană și ocupă ventriculul IV. Rata de metastazare și riscul de recurență sunt scăzute, supraviețuirea la 5 ani a acestor pacienți fiind de 95% (10).

*Meduloblastomul grup2* reprezintă aproximativ 30% din totalul MBL, fiind mai frecvent întâlnit la grupa de vârstă 0-3 ani și la copiii > 16 ani. Riscul de metastazare este scăzut, dar pot să apară recidive locale. Prognosticul depinde de vârsta de debut, fiind bun la copilul mic și mai scăzut la adolescenți, supraviețuirea la 5 ani fiind de 75% (9).

*Meduloblastomul grup3* este diagnosticat la aproximativ 25% dintre cazuri, este mai frecvent la sexul masculin, apare în general la sugari și copii, rar la adolescenți și niciodată la vârsta adultă (11). Riscul de apariție a metastazelor este crescut, aproximativ 50% dintre pacienți prezintă metastaze (12). Prognosticul este scăzut, rata de supraviețuire la 5 ani variază între 45 și 58% (11,13).

*Meduloblastomul grup4* este forma cea mai frecventă, fiind diagnosticat la aproximativ 35% din totalul MBL (9). Poate să apară la orice vârstă, fiind totuși mai rar întâlnit la sugari. Acest subgrup este mai frecvent întâlnit la sexul masculin, repartiția pe sexe fiind de 3:1 (11). Riscul de apariție a metastazelor este crescut, aproximativ 35-40% dintre pacienți prezintă metastaze (11,13). Supraviețuirea la 5 ani variază între 60 și 80% (14).

Kool (2012) consideră că sistemul de clasificare moleculară a MBL poate îmbunătăți schemele terapeutice, fiind important pentru prognostic.

**Tabloul clinic** este variat și depinde de vârstă, nivelul dezvoltării neuromotorii a copilului anterior debutului simptomatologiei, localizarea și gradul de extindere a tumorii. Semnele precoce, nespecifice, precum iritabilitatea, scăderea aptitudinilor școlare și fatigabilitatea sunt în general ignorate de pacient sau de aparținători. Într-un studiu efectuat

în 2012, Brasme și colaboratorii (5) au demonstrat existența unei întârzieri medii între apariția primelor semne ale MBL și diagnostic de aproximativ 65 de zile, întârziere care a fost semnificativ mai mare la copiii care prezentau simptome psihiatrice (randament școlar scăzut, tulburări de comportament și modificări ale dispoziției).

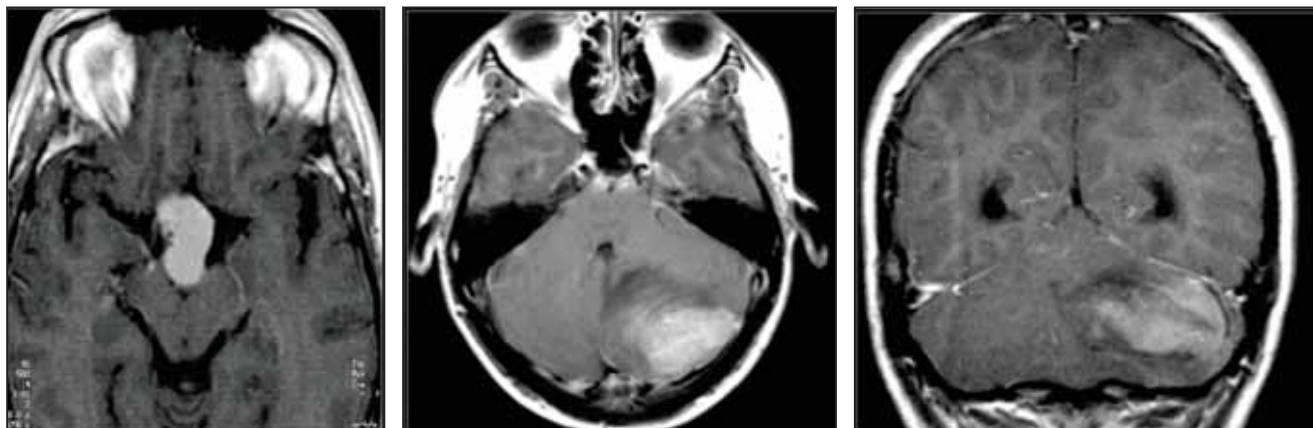
Deoarece MBL se dezvoltă în general aproape de ventriculul IV se poate extinde în cavitatea ventriculară blocând circulația normală a lichidului cefalorahidian cauzând hidrocefalie și determinând apariția semnelor de hipertensiune intracraniană. Într-un studiu realizat de Muzumdar (2007) pe un lot de 154 de pacienți diagnosticați cu MBL, 96,5% asociau hidrocefalie (15). De asemenea, Kombogiorgas (2008) a raportat prezența hidrocefaliei la toți cei 20 de bolnavi cu MBL urmăriți (16). La copilul mare semnele clinice din cauza creșterii presiunii intracraniene sunt reprezentate de cefalee, vărsături, tulburări de vedere, iar la sugari de macrocranie, bombarea fontanelii anterioare, iritabilitate. La 10% dintre pacienți torticolisul poate fi primul simptom (15).

În evoluție apare alterarea stării generale cu mișcări dezordonate ale globilor oculari, ambliopie și ataxie cerebeloasă. La aproximativ 10-35% din pacienți sunt prezente în momentul diagnosticului semne din cauza metastazelor spinale manifestate în general prin rahialgii și deficite motorii (17).

## DIAGNOSTIC

Examenul neurologic detaliat al pacientului asociat examenului oftalmologic reprezintă prima etapă în diagnostic.

Examenul oftalmologic (FO) poate evidenția edem papilar în 90% dintre cazuri (18).



**FIGURA 1.** Meduloblastom. MRI secțiuni axială și coronală: masă neomogenă ce infiltrază substanța albă la nivelul emisferului cerebelos stâng. (Colecția Secției de Neurologie Pediatrică)

Principala metodă de diagnostic a MBL este reprezentată de explorarea neuroradiologică. Examele neuroimagingice, CT cerebral și IRM cerebral, pot evidenția o leziune rotunjită, de linie mediană, ce captează substanța de contrast, localizată frecvent în vermis cu invadarea ventriculului IV și existența unei hidrocefalii active (Fig. 1). Investigarea pacientului trebuie să cuprindă și examen IRM spinal pentru depistarea eventualelor diseminări la acest nivel. De asemenea, explorările neuroimagingice ajută la stadializarea corectă a tumorii cu rol important în stabilirea deciziilor terapeutice adecvate (Tabelul 2).

**TABELUL 2.** Stadializarea neuroimagingică a meduloblastomului

T1	Tumoră < 3 cm diametrul maximal, limitată la vermis, tavanul ventriculului IV sau emisferul cerebelos
T2	Tumoră ≥ 3 cm diametrul maximal, invadând una din structurile adiacente sau înfîrând parțial ventriculul IV
T3A	Tumoră ≥ 3 cm diametrul maximal cu extensie în apeductul Sylvius, foramen Magendie sau foramen Luschka determinând astfel hidrocefalie
T3B	Tumoră ≥ 3 cm diametrul maximal invadând trunchiul cerebral
T4	Tumoră ≥ 3 cm diametrul maximal extinzându-se prin apeductul lui Sylvius, implicând mezencefalul sau ventriculului III sau trecând de foramenul lui Magendie
M0	Fără metastaze
M1	Celule tumorale evidențiate în lichidul cefalorahidian
M2	Tumoră secundară vizibilă la nivel cerebral
M3	Tumori diseminate la nivel spinal vizibile la IRM
M4	Tumoră secundară în afara sistemului nervos central

Deoarece MBL metastazează rar la nivel osos sau a altor organe, nu se recomandă metode suplimentare de diagnostic precum radiografia toracică, ecografia abdominală sau scintigrafia în absența simptomatologiei sugestive.

Examenul citologic al lichidului cefalorahidian este util pentru a diagnostica eventualele diseminări microscopice leptomenigeale.

Diagnosticul de certitudine este dat de examenul anatomo-patologic.

**Tratamentul** este complex cuprinzând intervenția chirurgicală, radioterapia și chimioterapia postoperatorie, terapia suportivă și de recuperare.

**Tratamentul chirurgical** este de primă intenție și trebuie realizat cât mai precoce după diagnostic. Scopul este rezecția completă a tumorii, decompresia fosei posterioare și ameliorarea hidrocefaliei. Collange și colaboratorii (2016) consideră că aproximativ 32,45% dintre pacienții cu MBL necesită shunt pentru drenajul lichidului cefalorahidian după îndepărtarea chirurgicală a tumorii (19). Kombogorgas (2008) a raportat că 20% dintre bol-

navii cu MBL operați au avut nevoie de shunt pentru drenajul lichidului cefalorahidian (16). De asemenea, Gopalakrishnan (2012) a arătat că 36,8% din 38 pacienți cu MBL urmăriți au necesitat shunt pentru drenajul lichidului cefalorahidian (20).

Wang (2013) consideră că prognosticul depinde de gradul de rezecție a tumorii (12). Monteight (2006) a studiat 36 de pacienți cu MBL, dintre care 16 au beneficiat de rezecția completă a tumorii, la 14 rezecția a fost incompletă, iar la 6 s-a făcut doar puncție biopsie, observând că toți cei la care s-a putut realiza îndepărtarea chirurgicală completă a MBL au avut o rată de supraviețuire mai mare (21). Întotdeauna postoperator trebuie efectuat examen IRM cerebral de control, într-un interval de timp de 24-72 de ore după intervenția chirurgicală. În ultimii ani mortalitatea raportată după intervențiile chirurgicale de rezecție a MBL se apropie de 0, dar sechelele neurologice postoperatorii au o incidență crescută de până la 57%, cele mai frecvente fiind reprezentate de ataxie cerebeloasă și pareza de nervi oculomotori, semne ce se pot ameliora în timp (22).

**Radioterapia** reprezintă cel mai eficient tratament adjuvant în MBL și se aplică cerebral și spinal, fără limitare doar la fosa posterioară, chiar dacă nu au fost identificate însămânțări la distanță. Scopul principal la radioterapie este de a preveni recurențele locale (19). Dozele folosite sunt de 35-40 Gy pentru axul cerebrospinal și de 55-60 Gy pentru patul tumoral și pentru eventualele metastaze (23). Rutkowski (2009) consideră că la copiii cu vârstă mai mică de 3 ani radioterapia trebuie evitată (24). Această idee este susținută de rezultatele studiului lui Lafay-Cousin (2009) care, evaluând 29 de copii cu vârstă de 3 ani sau mai mici, diagnosticați cu MBL, a remarcat că la cei care au primit radioterapie s-a înregistrat o scădere semnificativă a coeficientului de inteligență (IQ) și a performanțelor școlare comparativ cu cei la care această metodă de tratament a fost temporizată (25). De asemenea, Thakur și colaboratorii (2016) au observat că din cei 52 de pacienți de vârstă pediatrică diagnosticați cu MBL care au beneficiat numai de radioterapie ca tratament adjuvant, 20% au prezentat toxicitate hematologică acută care a fost depistată în timpul radioterapiei, dar și după întreruperea acesteia (26).

**Chimioterapia** poate fi folosită în tratamentul acestui tip de tumoră, deoarece MBL este în general chimiosensibil. La copiii sub vârstă de 3 ani chimioterapia reprezintă principala terapie adjuvantă deoarece în neuro-oncologia pediatrică utilizarea ei este indicată atât pentru a îmbunătăți supraviețuirea pacienților cât și pentru a temporiza începerea

radioterapiei care are numeroase efecte secundare severe pe termen lung la copilul mic. În literatură există diferite protocoale, chimioterapicele cel mai frecvent utilizate fiind lomustina, cisplatin, carboplatin, vincristina și ciclofosfamida în diferite combinații (27).

Terapia suportivă și de reabilitare neuromotorie reprezintă componente importante în managementul actual al copiilor cu MBL în încercarea de a ameliora deficitul neuropsihic care sunt frecvente la acești pacienți.

### PROGNOSTIC

În anii '90, rata de supraviețuire la 10 ani a copiilor cu MBL era 50%. În prezent, prin tehnici moderne de tratament, 50-60% dintre pacienții de vârstă pediatrică operați mai prezintă progresie tumorală la 5 ani după diagnostic. Asocierea polichimioterapiei postoperatorii la copiii cu tumori restante a condus la creșterea ratei de supraviețuire la 5 ani până la 80% (28). Unii autori consideră că parametri precum vârsta, sexul, întinderea leziunii și varianta histopatologică nu influențează semnificativ rata de supraviețuire (29).

Prognosticul este influențat și de prezența sechelelor neuropsihice și endocrine importante care pot fi prezente la acești pacienți și care sunt din cauza efectelor directe și indirecte ale tumorii, intervenției chirurgicale, a radioterapiei și chimioterapiei. Patel (2015) a urmărit timp de 36-58 luni un grup de 100 copii, cu vârste cuprinse între 3 și 14

ani, diagnosticați cu MBL, care au beneficiat de tratament chirurgical asociat cu radioterapie și chimioterapie, raportând prezența deficitelor neurologice la 63% dintre pacienți și a problemelor endocrine la 58% (30). Alte studii au raportat la copiii cu MBL numeroase efecte secundare post-terapeutice precum scăderea IQ, tulburări vizuale, modificări ale comportamentului adaptativ, deficite neuromotorii (28). Maddrey (2005) a evaluat prin teste neuropsihologice 16 copii cu MBL la 10 ani de la diagnostic și intervenția terapeutică și a raportat valori ale IQ cuprinse între 54 și 110, media fiind de 75 (31). De asemenea, Philip și colaboratorii (2016) au observat un declin neurocognitiv la 48% dintre copiii diagnosticați cu MBL care au beneficiat de tratament chirurgical urmat de radioterapie și chimioterapie (29).

### CONCLUZII

Meduloblastomul este o tumoră malignă întâlnită frecvent la vârsta pediatrică al cărei tablou clinic este dominat de semne de hipertensiune intracraniană severă și ataxie cerebeloasă. Explorarea neuroimagică este esențială în diagnosticarea și stadializarea tumorii. În prezent tratamentul multimodal a ameliorat mult prognosticul acestor pacienți. Managementul actual al bolii cuprinde și terapia suportivă și de reabilitare neuropsihomotorie care contribuie la îmbunătățirea calității vieții acestor copii.