

# Reunión Anual SOCIEDAD ESPAÑOLA DE **NEURORRADIOLOGÍA**

20 - 22 de octubre de 2022

**ZARAGOZA**

Sede: Cámara de Comercio



## **PATRONES MOLECULARES Y CONTROL POST-QUIRÚRGICO EN MEDULOBLASTOMAS**

*Ana Carmen Vela Marín*  
*Sección de Neurorradiología*  
*Servicio de Radiodiagnóstico HUMS*



# ÍNDICE

- Recuerdo epidemiológico.
  - Clasificación actualizada de la OMS (2021)
    - Tipos histológicos.
    - Clasificación molecular
- Pronóstico

- Hallazgos radiológicos.
- Papel de la imagen en el diagnóstico y seguimiento.
- Protocolos de imagen.

# **EPIDEMIOLOGÍA**

# **HISTOLOGÍA**

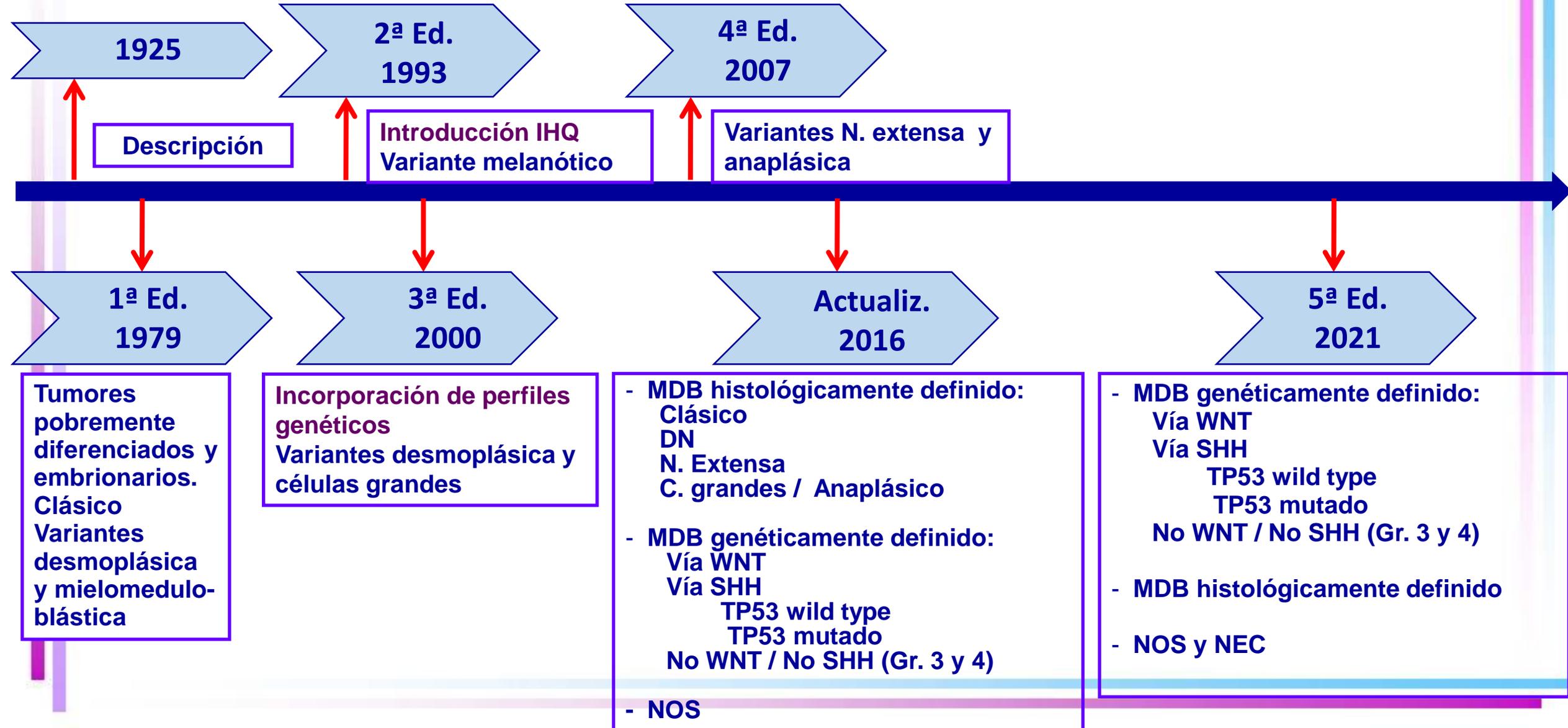
# **GRUPOS MOLECULARES**



# EPIDEMIOLOGÍA

- Tumor embrionario grado 4 (OMS).
- Originado en cerebelo.
- 2º tumor pediátrico del SNC (detrás del astrocitoma).
- Tumor maligno + frec. en niños.
  - 2 picos de edad: (3-4 años, 8-9 años)
- 1-2% Tumores SNC en adultos (15-20% de los MBL).
- 1,5 ♂ > 1 ♀
- Diseminación leptomeníngea:
  - 15 - 35% al diagnóstico.
  - 50% a lo largo de la evolución.
- Metástasis a distancia (raras): hueso, ganglios, pulmón.

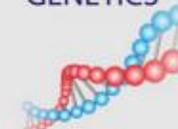
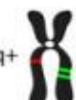
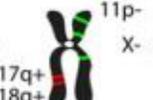
# CLASIFICACIÓN – OMS



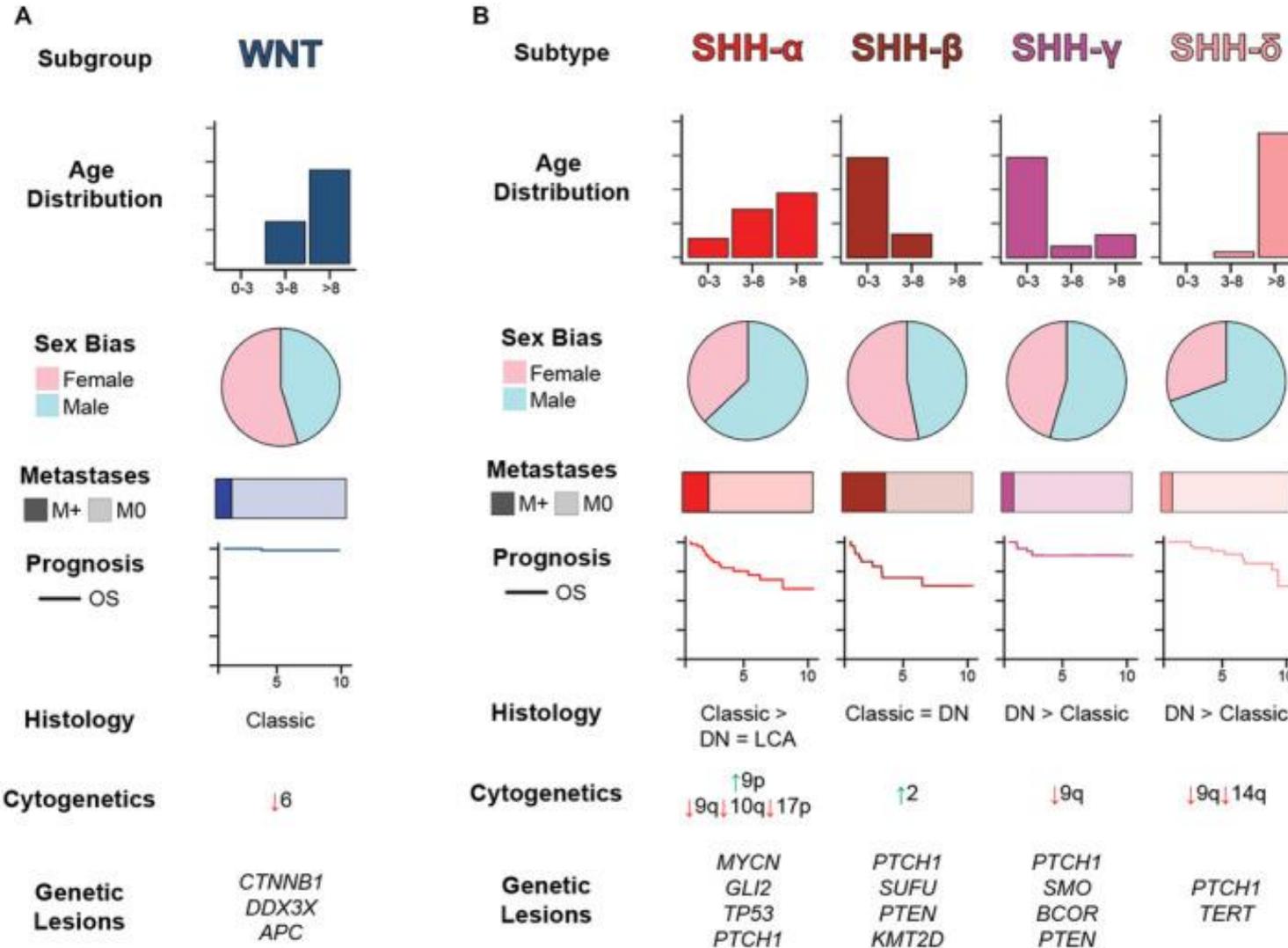
# TIPOS HISTOLÓGICOS

- Clásico (70%).
- Desmoplásico nodular (DN) (15-20%).
- M. con extensa nodularidad (MBEN).
- Células grandes. ] (CG / A)
- Anaplásico. ]

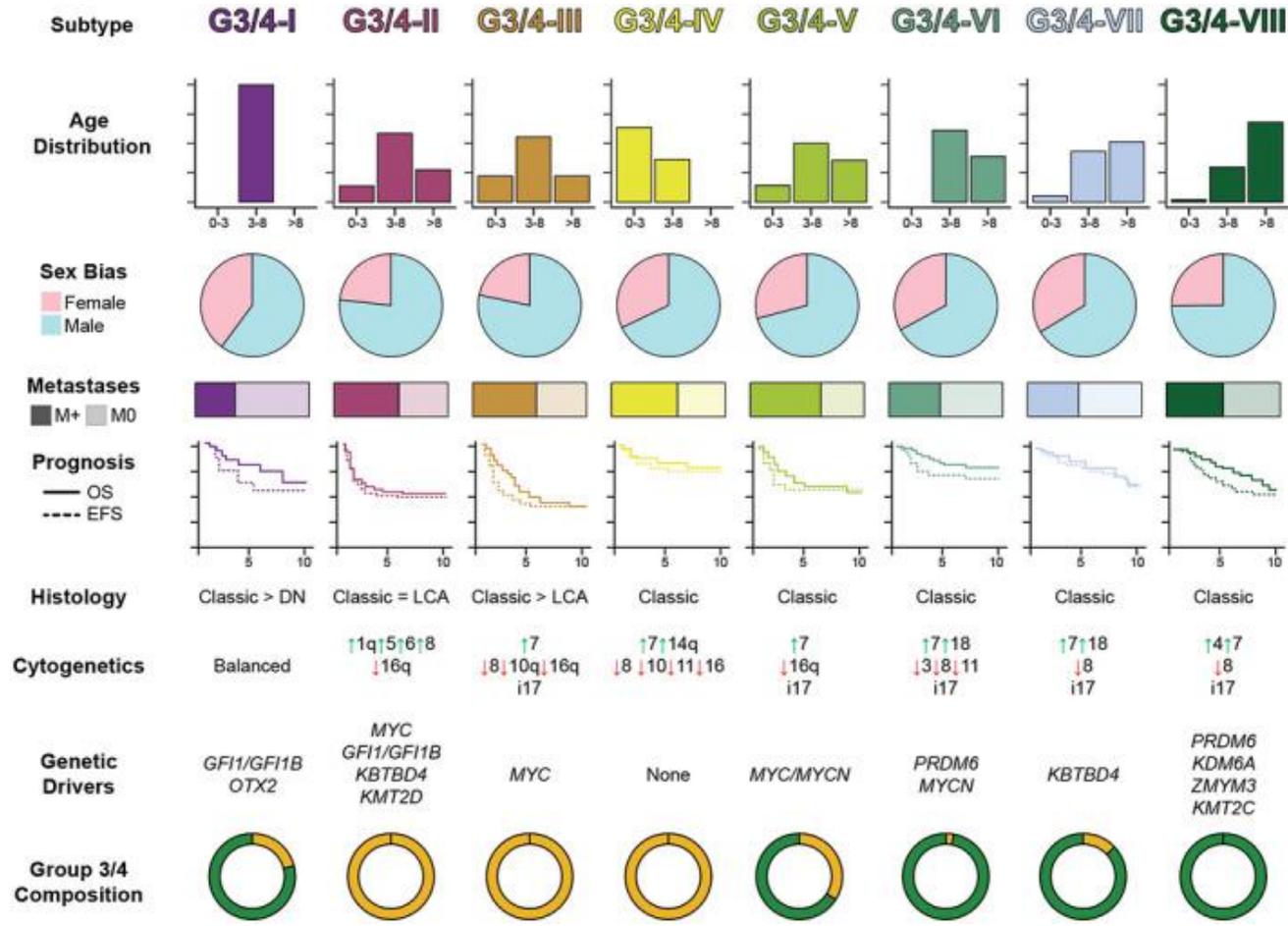
# GRUPOS MOLECULARES

Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group D
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C', D	E, A	A, C
<b>DEMOGRAPHICS</b>				
Age Group: 				
Gender: ♀ ♂	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀	♂♂ : ♀
<b>CLINICAL FEATURES</b>				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
<b>GENETICS</b>				
	 CTNNB1 mutation	 PTCH1/SMO/SUFU mutation GLI2 amplification MYCN amplification	 i17q MYC amplification	 i17q CDK6 amplification MYCN amplification
<b>GENE EXPRESSION</b>				
	WNT signaling MYC +	SHH signaling MYCN +	Photoreceptor/GABAergic MYC +++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC / MYCN

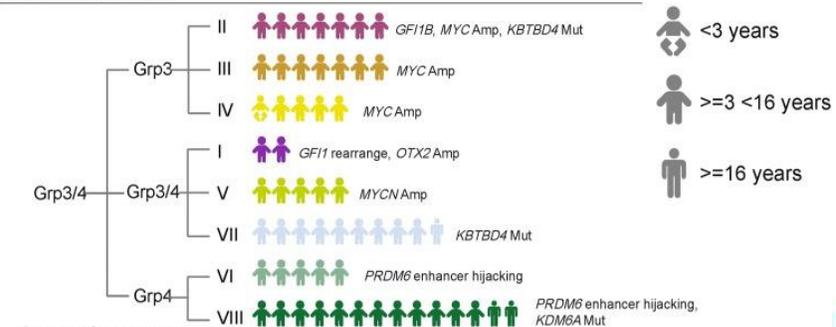
# GRUPOS MOLECULARES



# GRUPOS MOLECULARES



Northcott *et al.*



Kumar *et al.* Brain Pathology 2020;30:679-90

Sharma *et al.* Acta Neuropathologica 2019;138:309-26  
Northcott *et al.* Nature 2017;547:311-7

# GRUPOS MOLECULARES / HISTOLOGÍA

- Clásico → Todos los grupos moleculares
- DN → Grupo SHH fundamentalmente  
Subgrupo I de Gr. 3 / 4
- MBEN → Grupo SHH
- CG/ A → Subgrupo SHH- $\alpha$   
Subgrupos II-III de Grupo 3

- WNT
  - Subgrupos IV-VIII  
(No WNT/No SHH)
- } Variante Clásica

# WNT

10%

Céls. progenitoras unipolares  
labio rómbico inferior

Línea media TE, APC, Pedúnculo  
Pronóstico excelente

# SHH

30%

Precusores de céls. Granulares

Hemisferios cerebelosos  
Variable (MYCN, TP53)

# G. 3

25%

Céls. madre neurales

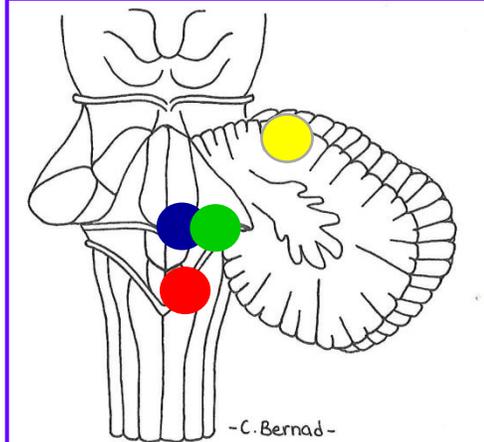
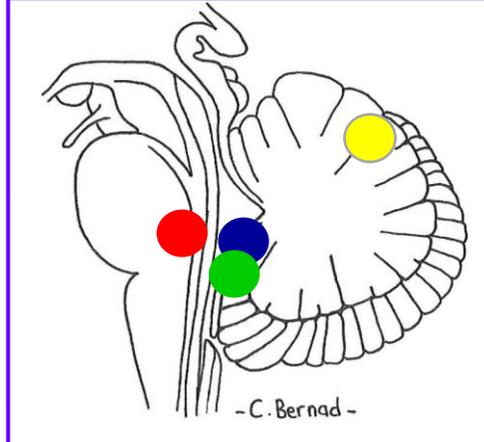
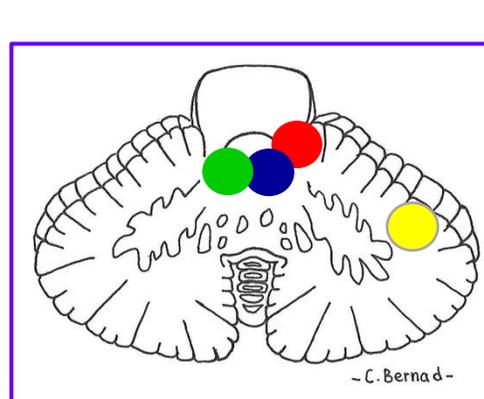
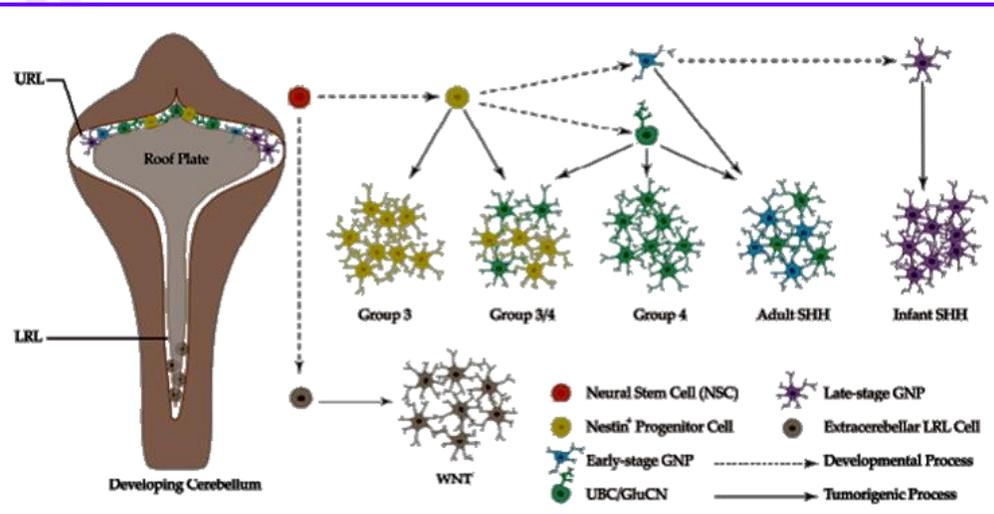
Vermis  
Peor pronóstico

# G. 4

35-40%

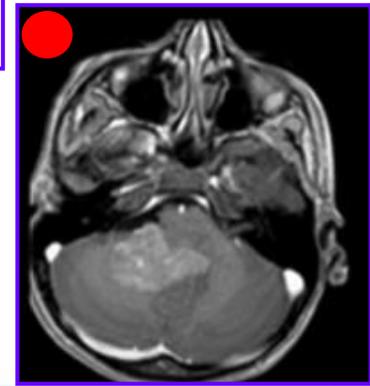
Céls. unipolares en cepillo

Vermis  
Subtipos alto y bajo riesgo



Zou H. Cancer 2020;12:643

- WNT
- SHH
- Gr. 3
- Gr.4



Perreault. AJNR 2014

# GRUPOS MOLECULARES

## ➤ WNT

- βCatenina
- Monosomia Cromosoma 6
- Mutación CTNNB1

## ➤ SHH

- Mutación PTCH1
- Mutación SUFU
- Mutación TP53
  - TP53 – (wild type)
  - TP53 +
- Amplificación MYCN
- Gli 2

## ➤ Grupo 3

- Ganancia cromosoma 7
- Ganancia cromosoma 17
- Pérdida cromosoma 11
- Amplificación MYC
- Amplificación MYCN  
(ambas excluyentes)

## ➤ Grupo 4

- Isocromosoma 17q
- Amplificación MYCN

## ➤ Criterios de peor pronóstico

- TP53 mutado
- Amplificación MYC  
(+ frec. Asociado a CG / A)
- Amplificación MYCN (<)
- Isocromosoma 17 (Gr.4)

## ➤ Criterios de mejor pronóstico

- Acumulación βCatenina (WNT)
- Ganancia Cr. 17 (Gr.3)
- Pérdida Cr. 11 (Gr. 3)

# **IMAGEN DIAGNÓSTICO BÚSQUEDA DE METÁSTASIS RECIDIVA**



# HALLAZGOS TC

- Lesión cerebelosa hiperdensa.
- Localización:
  - Línea media (+ frec. Niños).
  - Hemisférica (+ frec. Adultos).
- Presencia de pequeños quistes.
- Presencia de calcificaciones.
- Realce con contraste variable.
- Edema asociado.
- Hidrocefalia activa.



Varón. 5 años. Vómitos de repetición. Cefalea 15 días.

**¡Ojo!**  
**No repetir series con contraste en niños.**



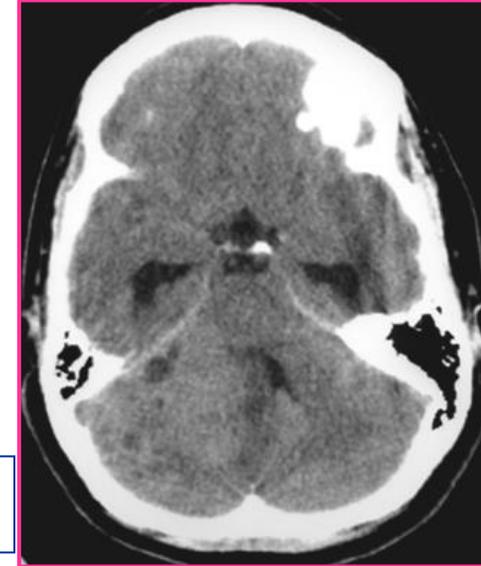
Varón. 57 años. Cefalea occipital e inestabilidad a la marcha con lateralización.

# HALLAZGOS TC

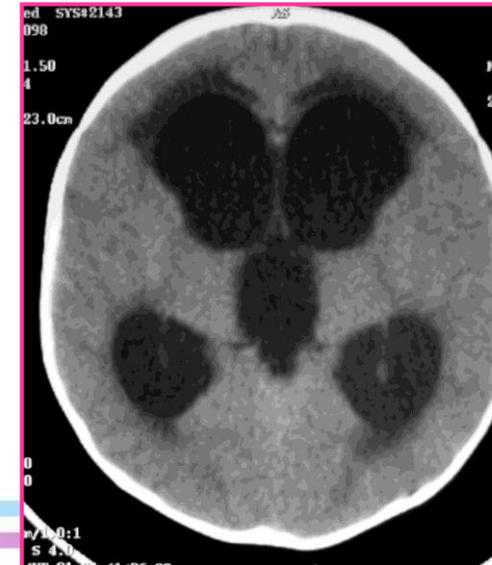
- Lesión cerebelosa hiperdensa.
- Localización:
  - Línea media (+ frec. Niños).
  - Hemisférica (+ frec. Adultos).
- Presencia de pequeños quistes.
- Presencia de calcificaciones.
- Realce con contraste variable.
- Edema asociado.
- Hidrocefalia activa.



Varón. 6 años.  
Cefalea, inestabilidad,  
vómitos.



Mujer, 19 años. Cefalea,  
dolor cervical, alt. marcha.

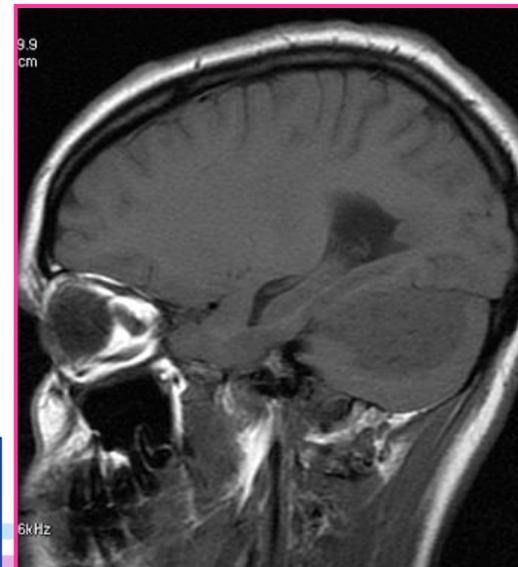
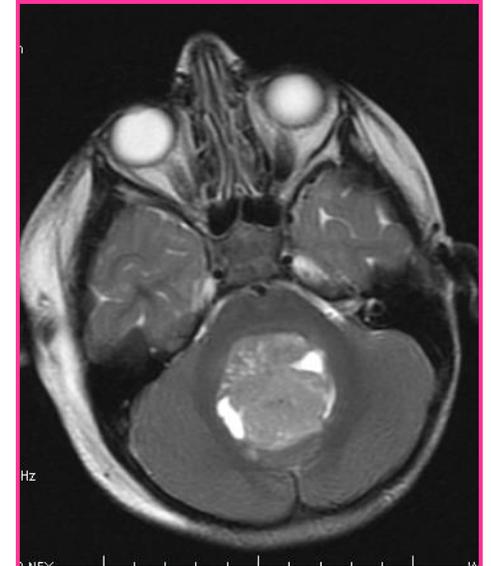


Varón. 8 meses.  
Vómitos.

# HALLAZGOS RM

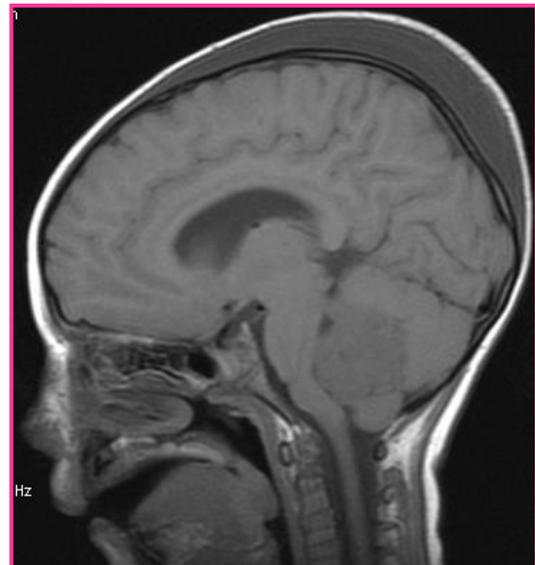
Varón. 5 años. Vómitos de repetición. Cefalea 15 días.  
AP: Variante clásica.

- Iso / Hipo T1.
- Hiper / Heterogénea T2 / FLAIR.
- Quistes intratumorales (50-80%).
- Realce con contraste variable.
- Edema asociado.
- Hidrocefalia activa.

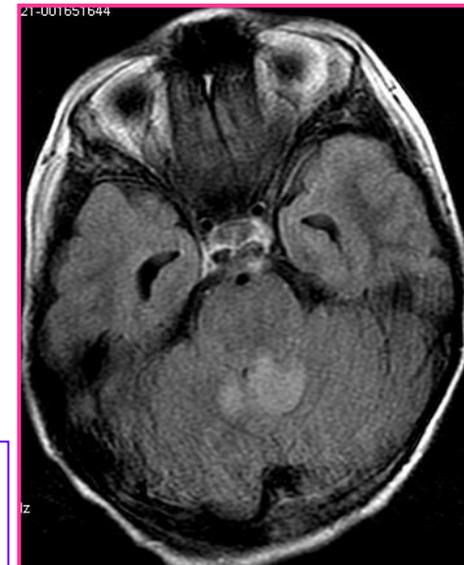


Mujer, 19 años  
AP: Variante desmoplásica nodular.

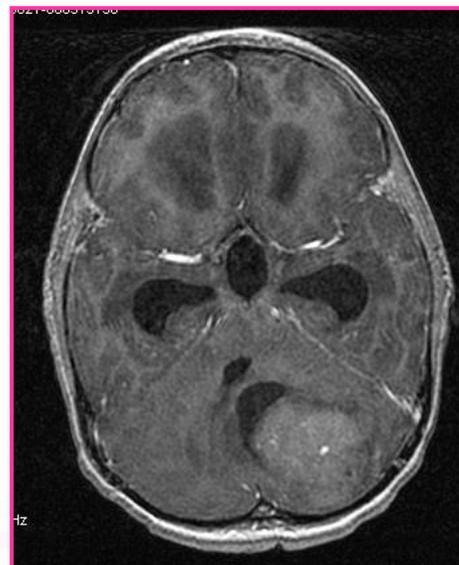
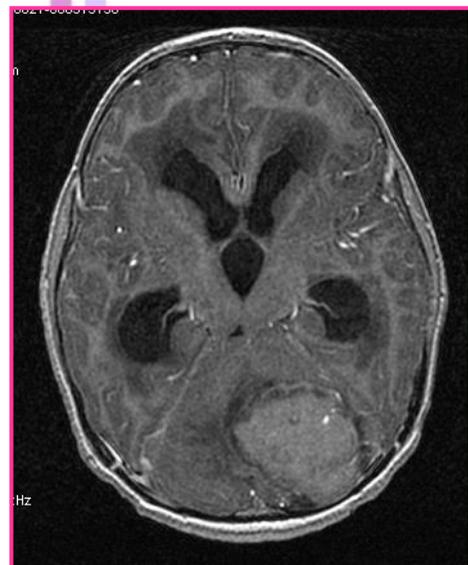
# HALLAZGOS RM



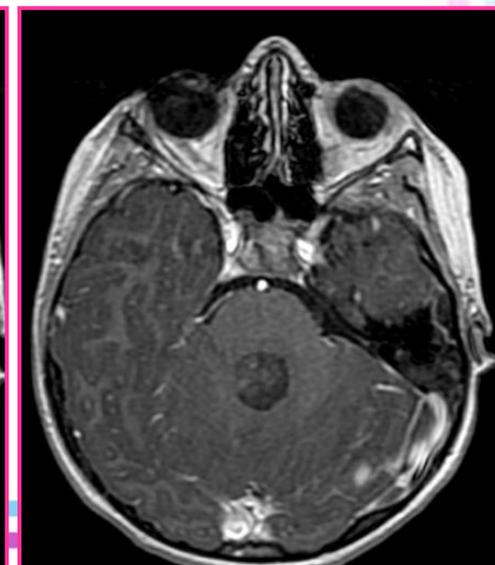
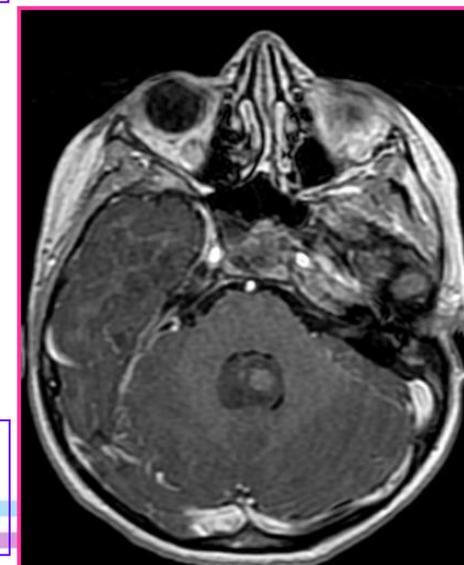
Realce homogéneo  
intenso.  
AP: Variante clásica.



Sin realce evidente.  
AP: Anaplásico /  
Células grandes.



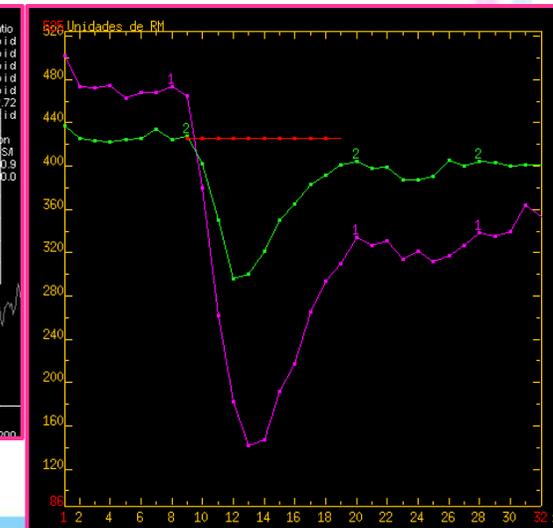
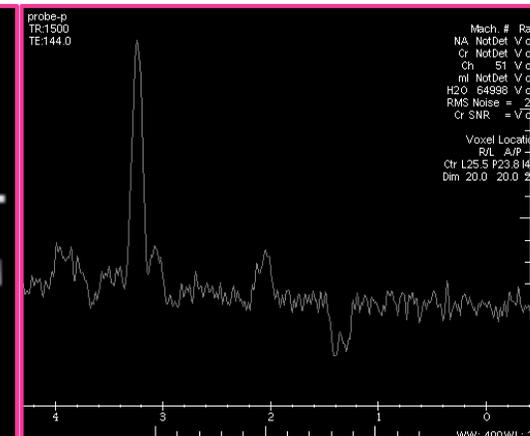
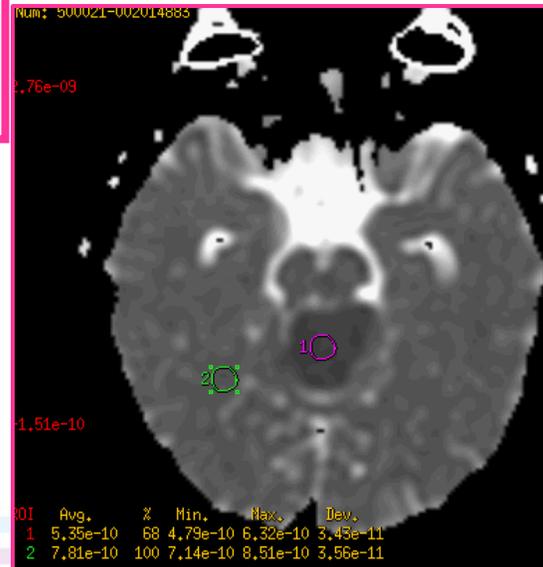
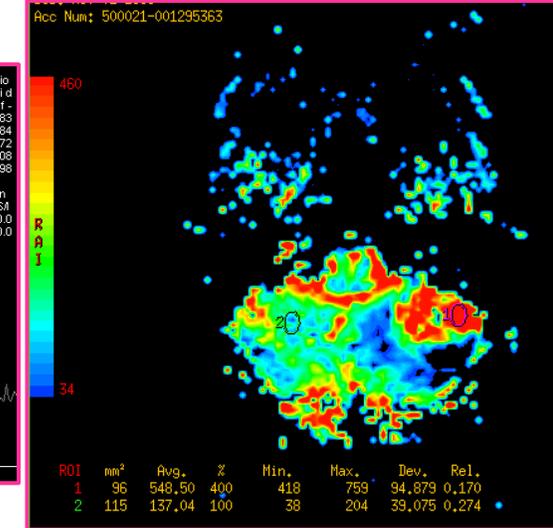
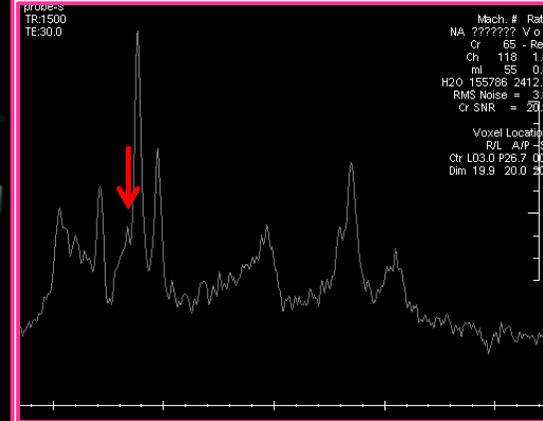
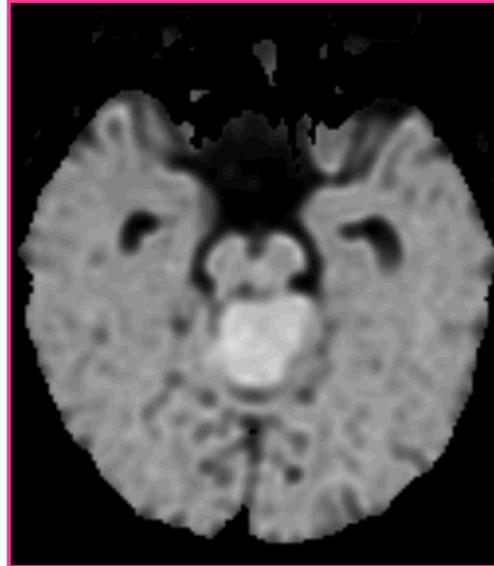
Realce homogéneo  
moderado.



Realce focal.  
AP: Anaplásico / Células  
grandes. Grupo 3.

# HALLAZGOS RM

- Restricción a la difusión. ↓ CDA
- Espectroscopia:
  - ↑Colina, ↓NAA, ↑Taurina
- Perfusión:
  - DSC adultos.
  - Spin label niños.
  - Variable según autores.



# GRUPOS MOLECULARES / RM

- WNT → Localización TE, APC, pedúnculo
- SHH → Localización hemisférica
- Grupo 3 → Intenso realce y bordes mal definidos
- Grupo 4 → Escaso o nulo realce con gadolinio

# PAPEL DE LA NEUROIMAGEN

- RM Cerebral diagnóstica
  - RM Espinal
  - RM Postquirúrgica Inmediata
  - RM controles seriados
- Caracterización de la lesión y DD.
  - Diseminación leptomenígea.
  - Extensión leptomenígea:
    - Diagnóstico inicial
    - Seguimiento
  - Extensión de la resección.
  - Cuantificación del tumor residual.
  - Monitorización de la respuesta al tratamiento.
  - Valoración de recidivas.

# PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

## RM CEREBRAL

- T1
- T2
- FLAIR
- Difusión
- T1 + Gadolinio
- 3D isotrópicas (al menos Gd)
- 2D: Grosor 4mm, 10% gap
- Incluir los tres planos

## RM ESPINAL

- Incluir los 3 niveles. Plano sagital
- Asociada a RM diagnóstica o seguimiento:
  - T2
  - T1 + Gadolinio
- Asociada a RM postQ inmediata:
  - T1
  - T2
  - T1 + Gadolinio
- Grosor 3mm, no gap
- T1 axial + Gadolinio (opcional)

# RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO

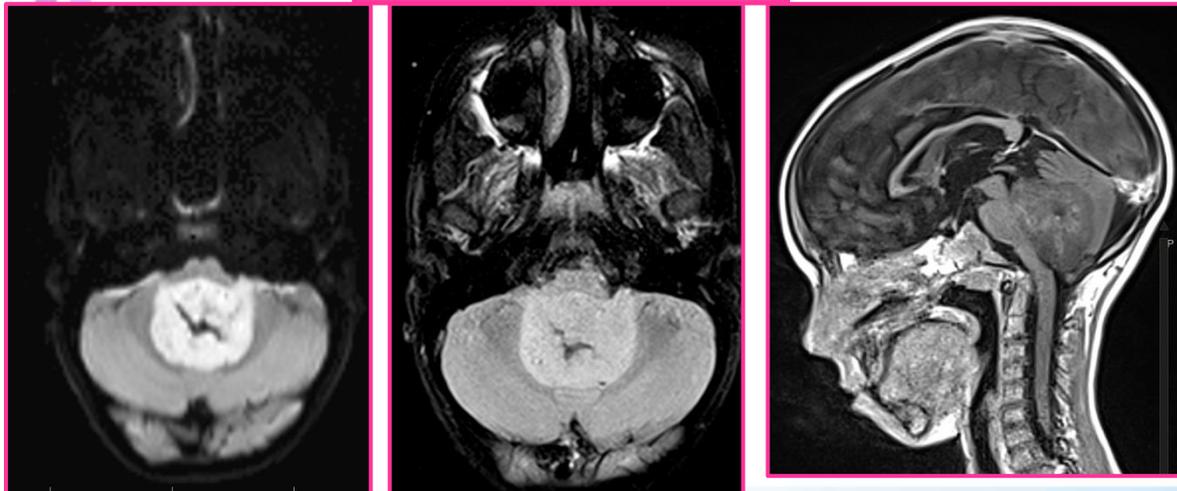
- RM Postquirúrgica Inmediata:
  - Valorar el grado de resección.
  - 24-48 horas post cirugía.
- RM Cerebral y Espinal de control durante el tratamiento:
  - A las 4 semanas del inicio de quimioterapia (previo a radioterapia).
  - Al finalizar el tratamiento.
  - Cada 2-3 ciclos de quimioterapia si no se hace radioterapia.
- RM Cerebral +/- Espinal tras finalizar el tratamiento:
  - Cada 3/6 meses hasta los 5 años.
  - Anual hasta los 10 años.
  - Inmediato si aparecen síntomas.
  - Espinal sobre todo en casos de alto riesgo de metástasis leptomeníngicas.

# RM POSTQUIRÚRGICA INMEDIATA

## Valorar el grado de resección:

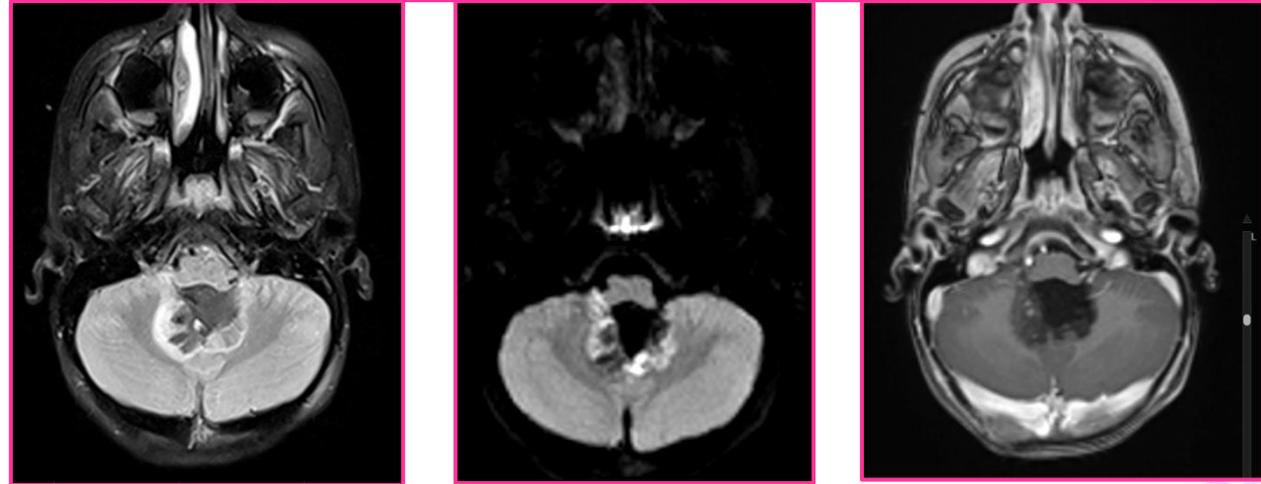
- Resección macroscópicamente total.
- Resección casi total: Resto < 1,5 cc.
- Resección subtotal: Resto > 1,5 cc.
- Biopsia: No se ha hecho resección tumoral

## RM Diagnóstica

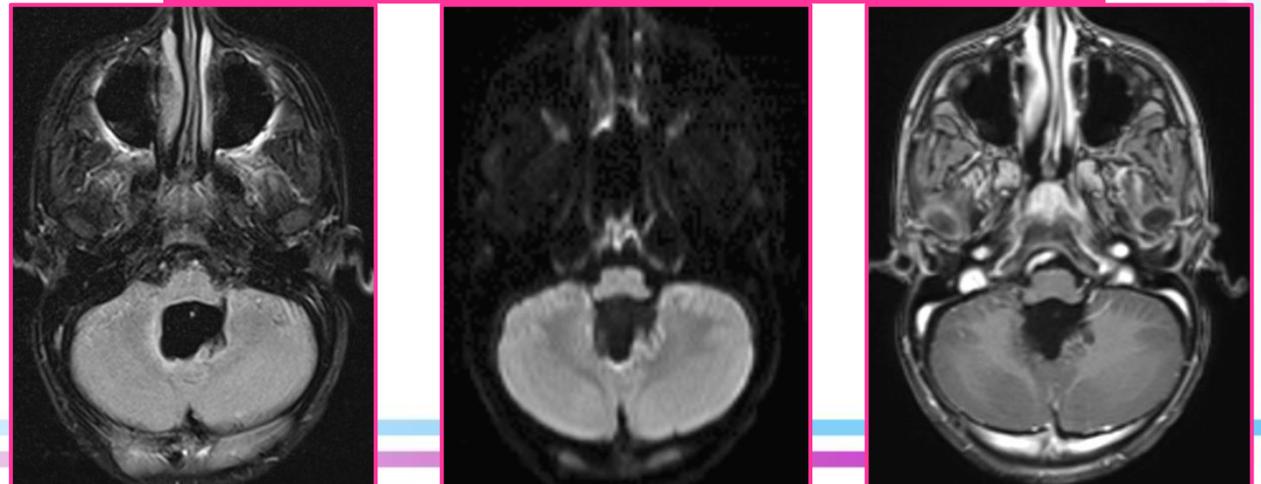


Varón 7 años. Tipo histológico: Clásico. Grupo molecular: 4.

## RM Postquirúrgica inmediata



## RM Postquirúrgica tras reintervención



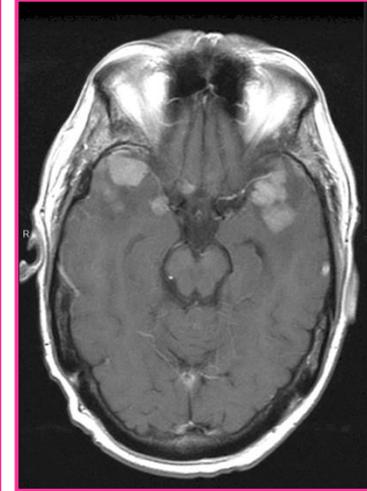
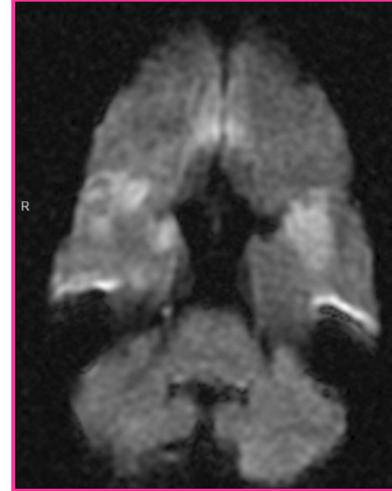
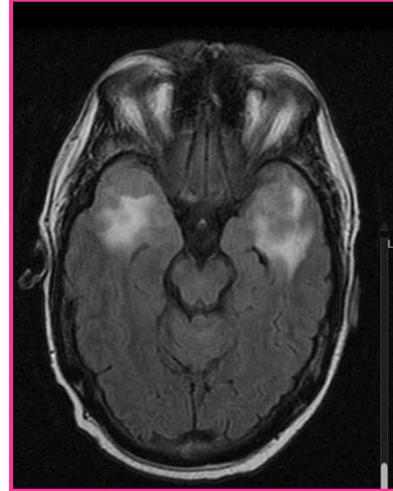
# DISEMINACIÓN LEPTOMENÍNGEA

- 15 - 35% al diagnóstico .
- 50% a lo largo de la evolución.
- Más frecuente Grupos 3 y 4 y subgrupo  $\beta$  de SHH.

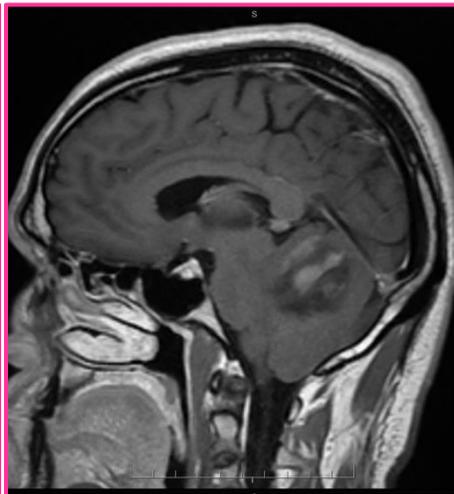
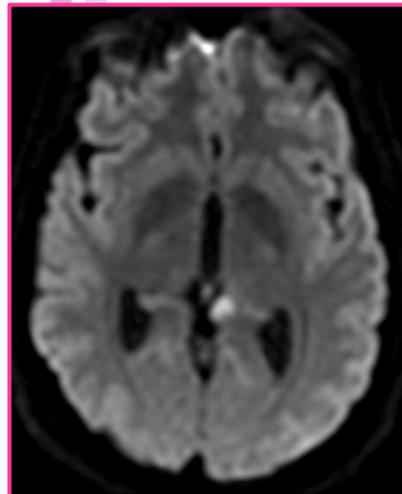
- Microscópicas: LCR +.
- Fosa posterior.
- Intracraneales más allá de fosa posterior.
- Espinales.
- Craneoespinales.

# DISEMINACIÓN LEPTOMENÍNGEA ENCEFÁLICA

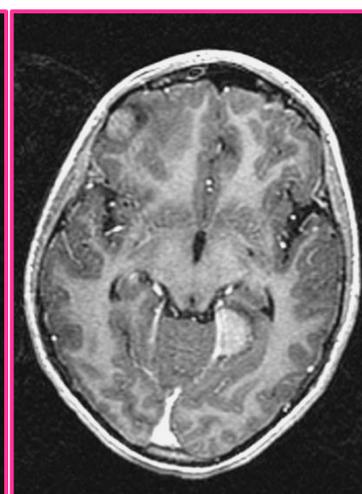
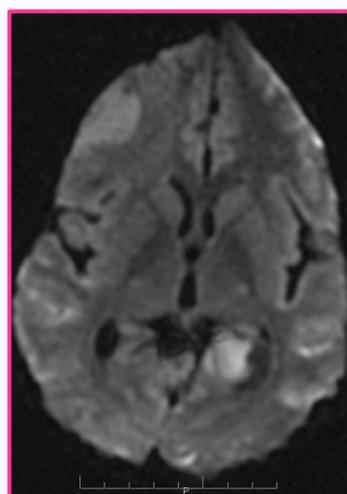
- Vermis
- Infundíbulo
- Receso supraquiasmático
- Región subependimaria de los VL
- Cisternas de la base
- Giros cerebrales
- Rodeando los pares craneales



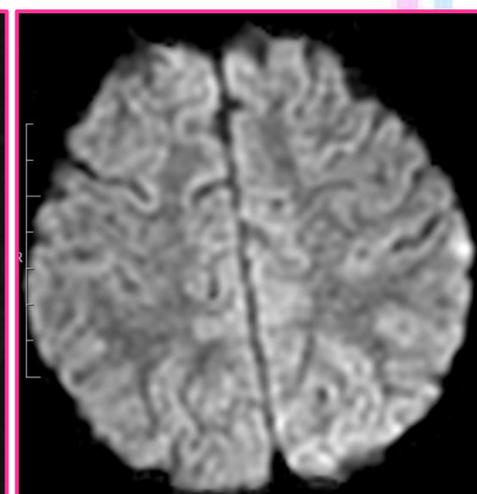
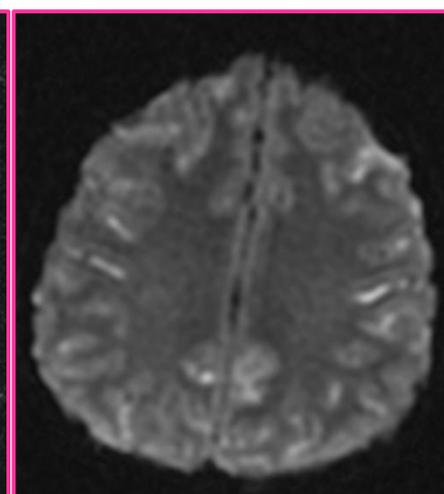
Varón 45 años. Diagnóstico en 2007. Progresión en 2011



Mujer 34 años. Diseminación leptomeníngea en cisterna cuadrigémiina al diagnóstico. AP: Desmoplásico nodular. Grupo SHH.



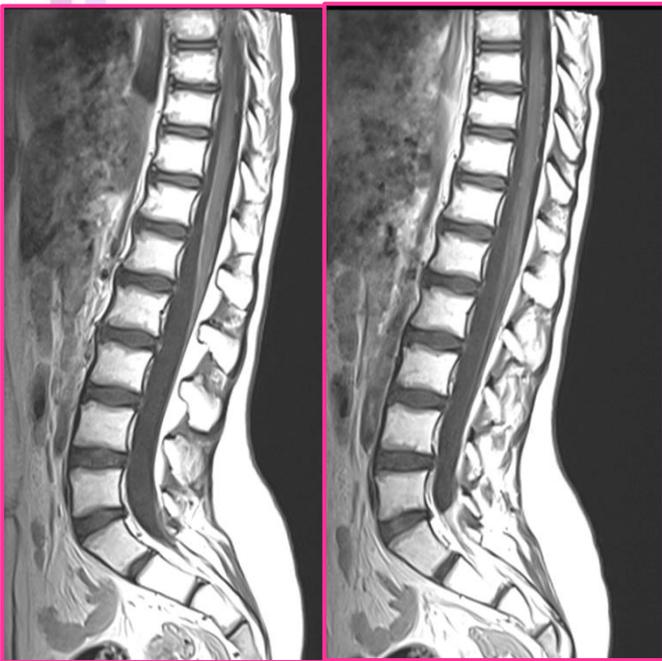
Mujer 11 años. Diseminación cerebral al inicio. AP: Tipo clásico. Grupo 4.



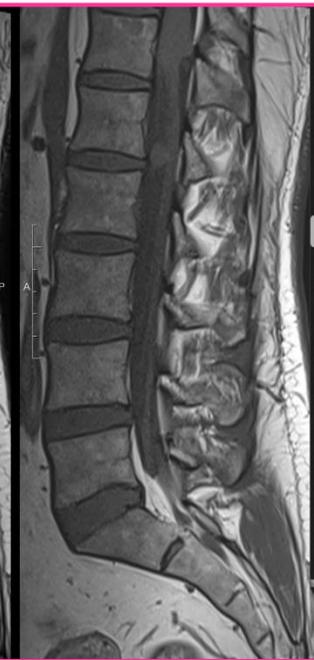
Varón 6 años. Recidiva supratentorial. Grupo 3.

# DISEMINACIÓN LEPTOMENÍNGEA ESPINAL

- Engrosamiento de raíces.
- Irregularidades del saco tecal.
- Engrosamiento del cordón medular.
- Depósitos nodulares o laminares



Diagnóstico de extensión inicial



Diseminación leptomeníngea en controles

# ESTADIFICACIÓN

- RM Cerebral prequirúrgica.
- RM cerebral postquirúrgica inmediata.
- RM espinal pre o postquirúrgica.

## ➤ **Enfermedad residual postquirúrgica:**

1. Resección macroscópicamente total o casi total (<1,5cc).
2. Resección subtotal (>1,5cc)
3. Biopsia.

## ➤ **Diagnóstico de extensión:**

- M0. Sin diseminación.
- M1. Citología + en LCR.
- M2. Diseminación nodular macroscópica craneal.
- M3. Diseminación nodular macroscópica espinal.
- M4. Metástasis extraneurales.

# ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

## Pacientes > 3 años

### ➤ Riesgo promedio:

- ✓ Resección macroscópicamente total o casi total (<1,5cc).
- ✓ Sin metástasis al diagnóstico.

## Pacientes < 3 años

- Mayor riesgo por imposibilidad de Rt.
- Tipo histológico CG / A mal pronóstico.
- Tipos DN y MBNE mejor pronóstico

### ➤ Riesgo alto:

- ✓ Resección subtotal (>1,5cc).
- ✓ Indicios de diseminación leptomeníngea por RM.
- ✓ Citología + LCR (14 días post cirugía).
- ✓ Metástasis a distancia.
- ✓ Tipo histológico CG / A.

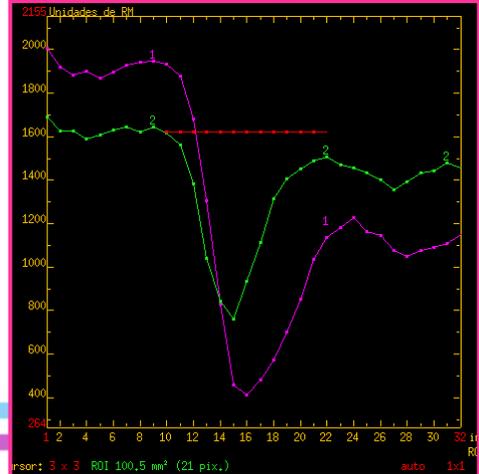
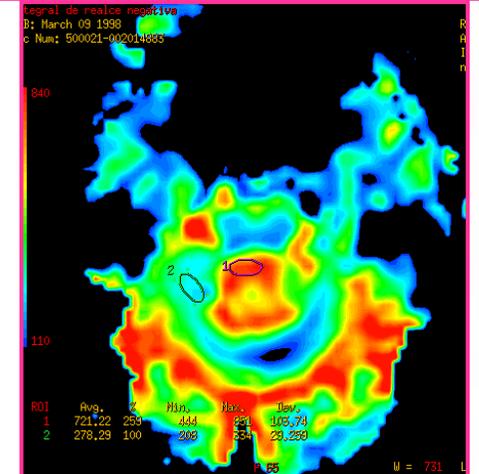
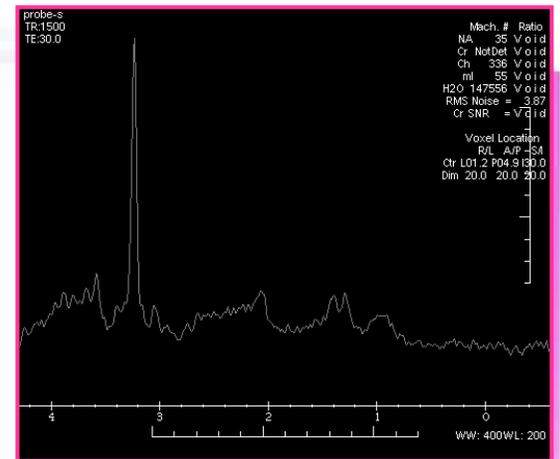
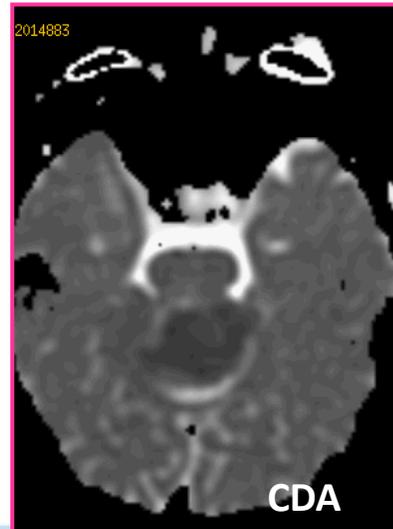
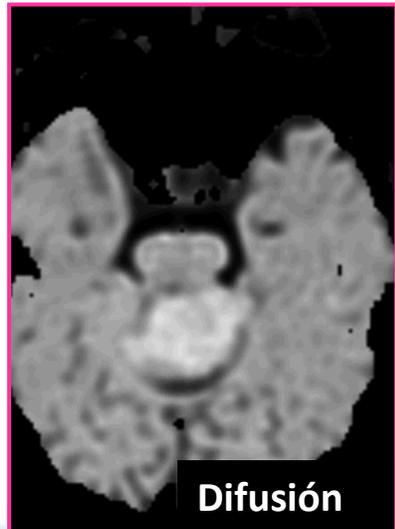
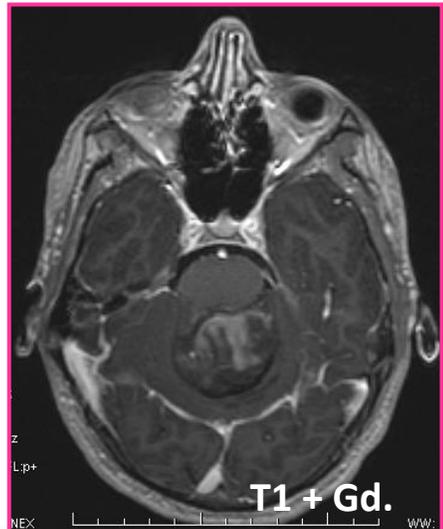
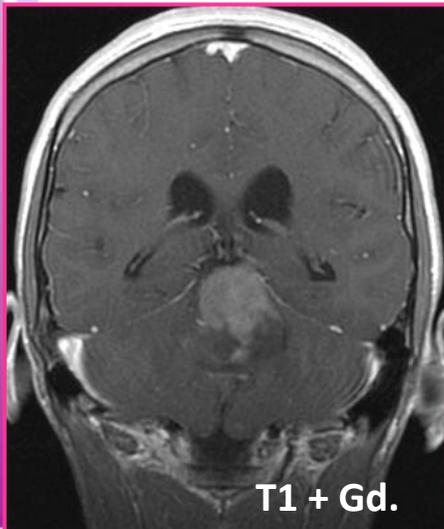
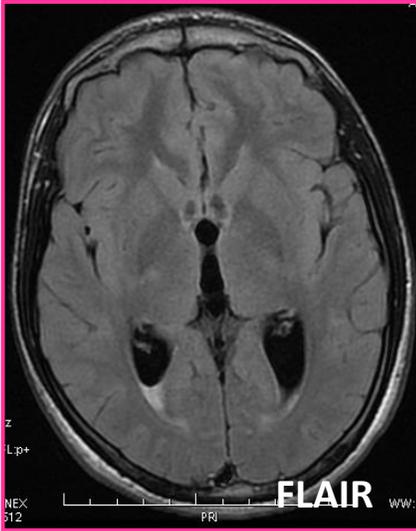
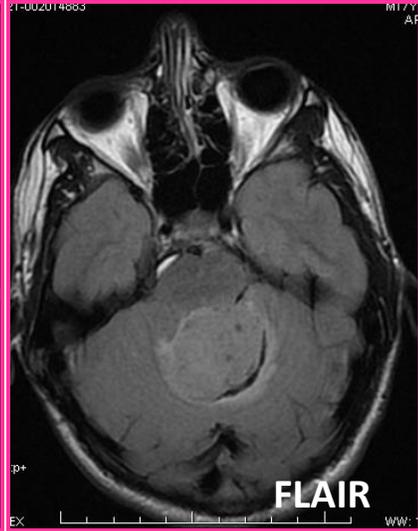
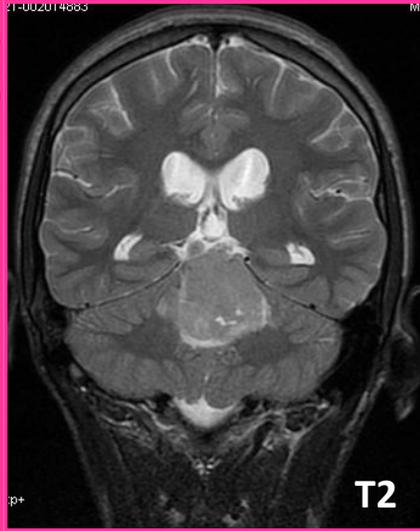
### ➤ Criterios de peor pronóstico

- Mutación TP53
- Amplificación MYC  
(+ frec. Asociado a CG / A)
- Amplificación MYCN (<)

# RM DIAGNÓSTICA

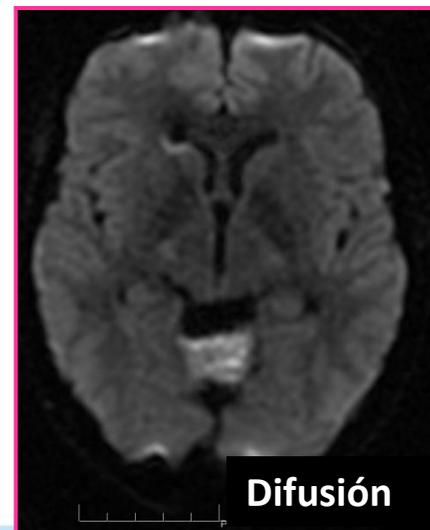
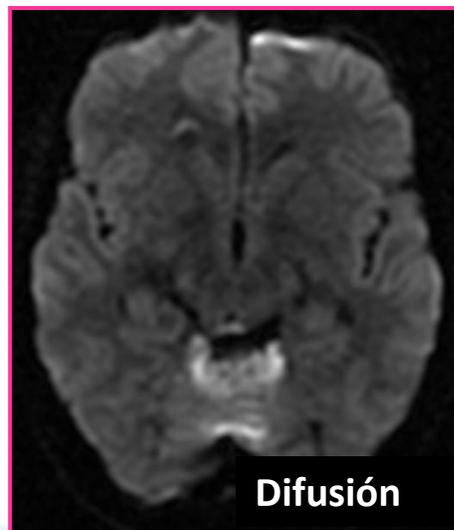
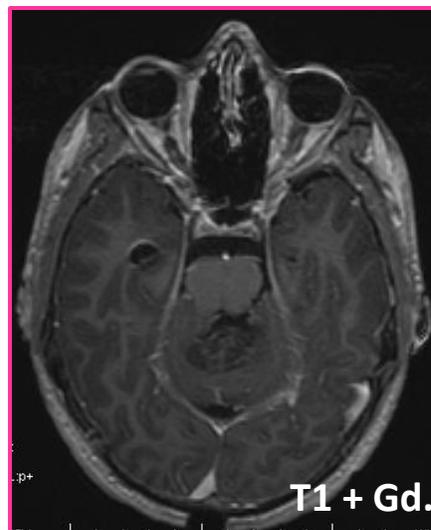
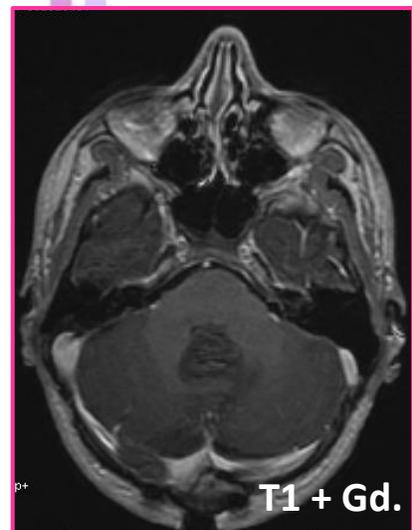
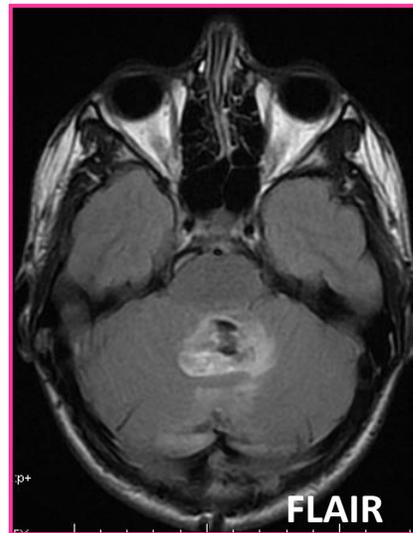
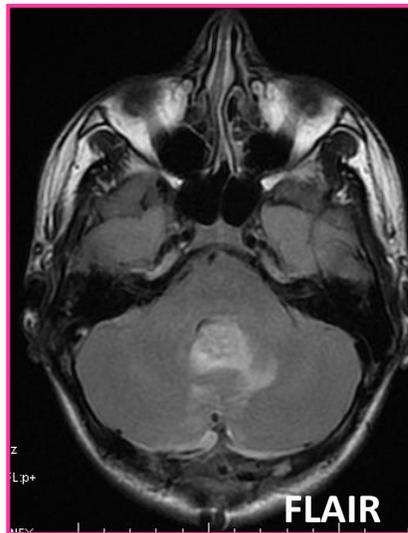
## 22-04-2015

Varón, 17 años. Vértigo, ataxia, inestabilidad.  
 AP: Meduloblastoma desmoplásico nodular.



# RM PostQ<sup>a</sup> Inmediata

30-04-2015



Resección subtotal.  
Volumen restos >1,5cc.

# RM Espinal Postquirúrgica

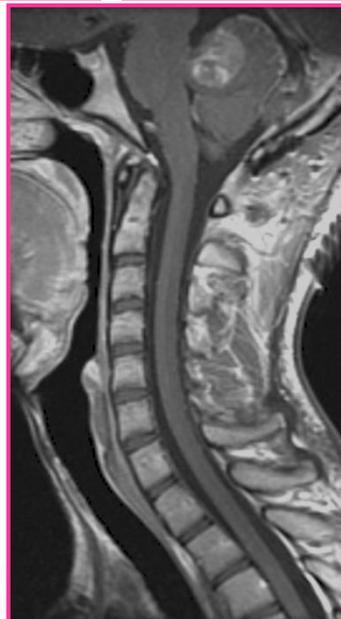
04-05-2015



T1



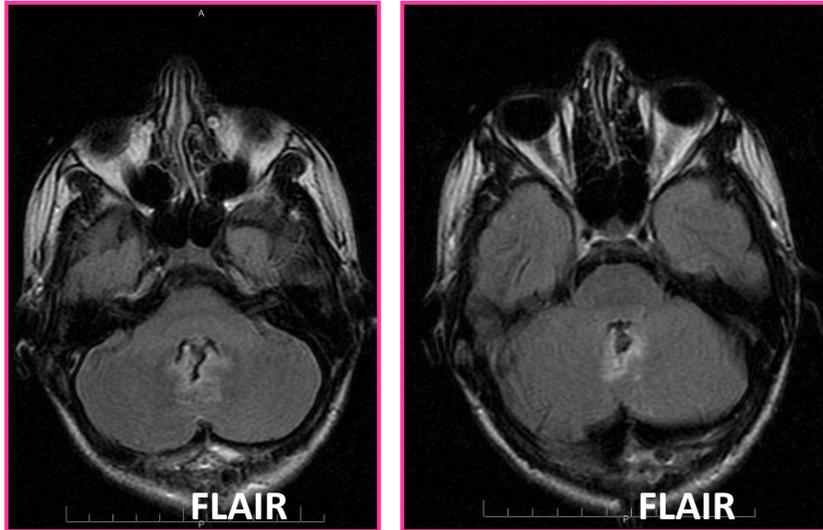
T2



T1 + Gd.

Sin diseminación leptomenígea

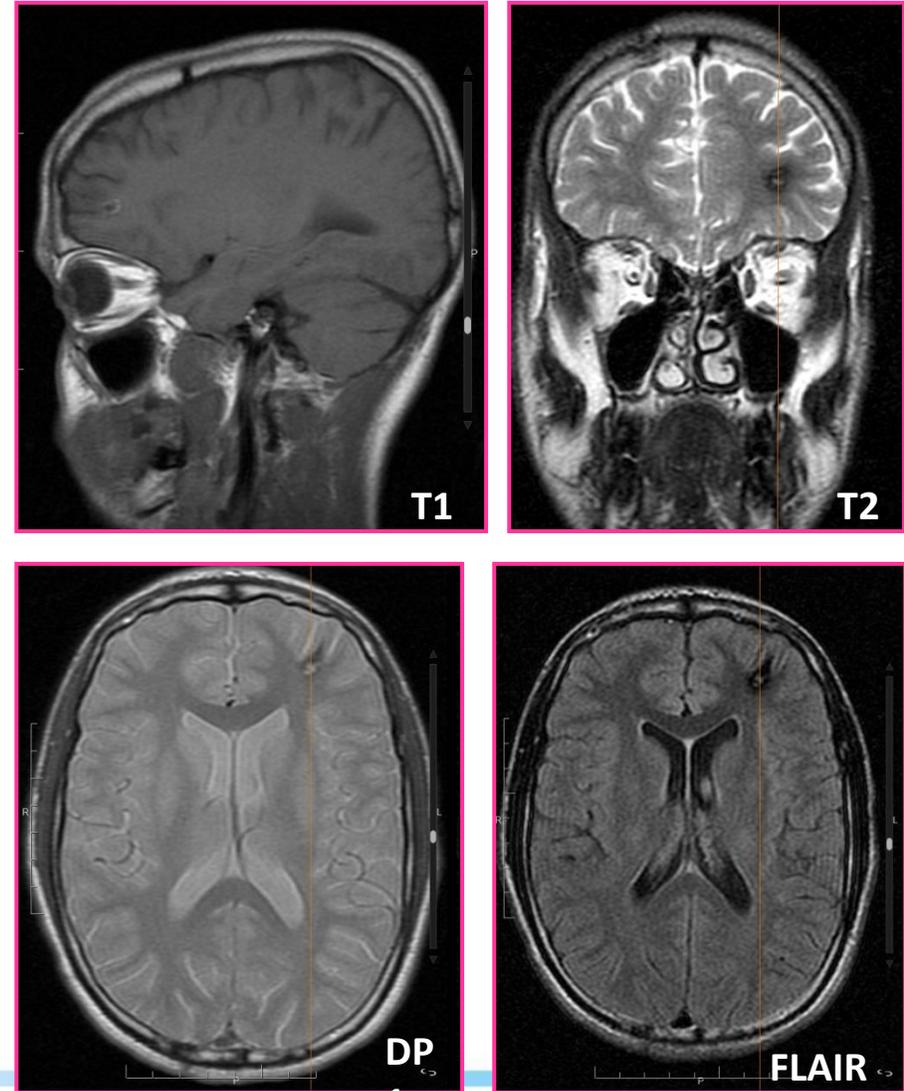
**2ª RM PostQª**  
**18-05-2015**



**Exéresis macroscópicamente completa**  
**Sin restos tumorales**

**Aparición de cavernoma**

**RM Control**  
**09-03-2017**



**RM Espinal**  
**28-08-2020**

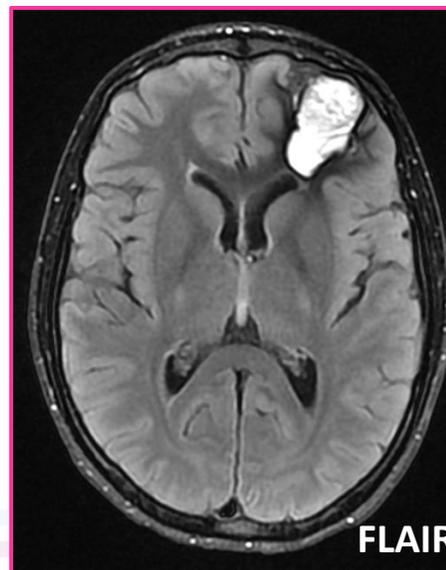
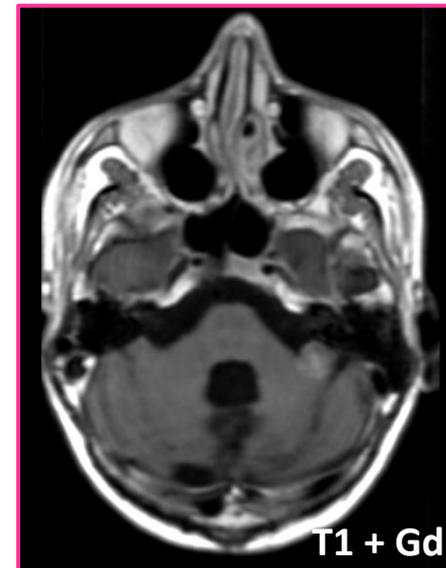
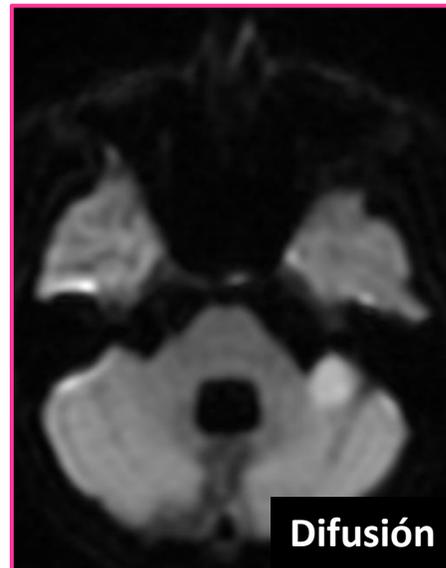
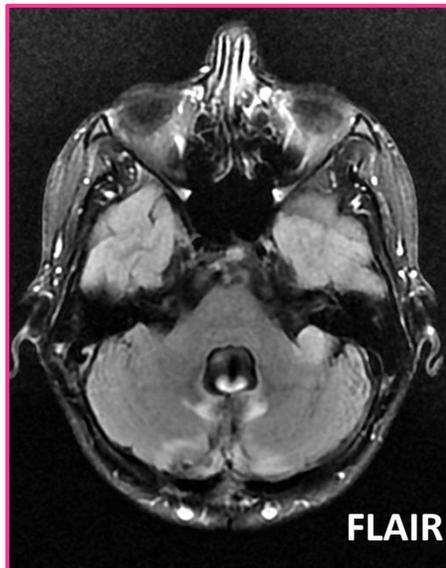
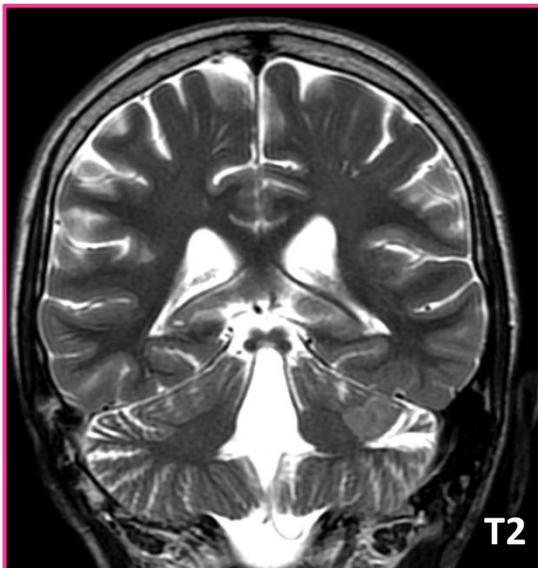
**Clínica actual: Dolor dorsal y lumbar. Fiebre intermitente.**



**Metástasis vertebrales**

**AP: Meduloblastoma desmoplásico nodular 4 OMS**  
**Vía SHH, TP53 – (Wild type)**

**RM Control  
07-06-2022**



**Recidiva cerebelosa  
Sangrado del cavernoma**

# CONCLUSIONES

- El meduloblastoma es un tumor genéticamente heterogéneo compuesto por varios grupos moleculares, cada uno con origen embriológico diferente. Implica diferente comportamiento y pronóstico. Se pueden beneficiar de distintos tratamientos.
- 4 grupos reconocidos: WNT, SHH, grupos 3 y 4. Subgrupos en SHH y grupos 3/4.
- Papel de la RM:
  - Diagnóstico y diseminación leptomeníngea.
  - Valoración del resto tumoral en la RM postquirúrgica.
  - Monitorización respuesta al tratamiento y recidiva.
- Secuencia de difusión fundamental.

# BIBLIOGRAFÍA

- Taylor MD. DOI: 10.2217/fnl-2018-0030
- Kumar R. DOI: 10.1111/bpa.12804
- Louis DN. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
- Osborn AG: DOI: 10.3174/ajnr.A7462
- Hovestadt V. DOI: 10.1038/s41568-019-0223-8
- Colofati GS. DOI: 10.1177/1756286418775375
- Zou H. DOI: 10.3390/cancers12030643
- Northcord PA. DOI: 10.1038/s41572-019-0063-6
- Northcord PA. DOI: 10.1038/nature22973
- Dasgupta A. DOI: 10.1007/978-1-0716-1952-0\_18.
- El Dousoukki M. DOI: 10.2217/fnl-2018-0030
- Perreault S. DOI: 10.3174/ajnr.A3990
- Cotter JA. DOI: 10.1177/10935266211018931
- Aboian MS. DOI: 10.1093/nop/npx036
- Morana G. DOI: 10.18632/oncotarget.19553
- Mata-Mbemba D. DOI: 10.3174/ajnr.A5578
- Zapotocky M. DOI: 10.3171/2017.8.PEDS17264
- Instituto nacional del cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-embrionarios-snc-infantil-pdq>

# Reunión Anual SOCIEDAD ESPAÑOLA DE **NEURORRADIOLOGÍA**

20 - 22 de octubre de 2022

**ZARAGOZA**

Sede: Cámara de Comercio



**S.E.N.R**  
Sociedad Española  
de Neurorradiología

**MUCHAS GRACIAS POR  
SU ATENCIÓN**

[acvela@salud.aragon.es](mailto:acvela@salud.aragon.es)

