

11237
83

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

MEDULOBLASTOMA EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ" DE 1990 A 1999

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DR. JOSÉ LUIS COLÍN ORTIZ

TUTOR
DR. SERGIO GALLEGOS CALTORENA

MÉXICO, D. F.

DIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

FEBRERO 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Que con ternura, amor y comprensión me han enseñado a valorar la vida y sus bellos frutos. Con todo amor agradezco la bendición de ser su hijo.

A TÍ YADIRA

Que con paciencia y cariño has sabido ofrecerme una palabra de amor y de esperanza en los momentos alegres como adversos del camino. Por tener la dicha de ver crecer lo más preciado de mi vida. José Luis Alejandro y al nuevo ser que ha llegado a nuestro hogar Yolotzin Yadira. Con todo cariño agradezco la fortuna de ser tu esposo y el poder compartir el regazo a nuestros hijos.

AL DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA

Que con su ayuda, enseñanzas y consejos emprendo el difícil y hermoso arte de la pediatría. Agradezco el momento de permitirme ser su alumno.

TÍTULO

MEDULOBLASTOMA EXPERIENCIA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ” DE
1990 A 1999.

ÍNDICE

| | |
|-----------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| JUSTIFICACIÓN | 10 |
| HIPÓTESIS | 11 |
| OBJETIVO GENERAL | 12 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 13 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 14 |
| RESULTADOS | 18 |
| DISCUSIÓN | 29 |
| CONCLUSIONES | 36 |
| BIBLIOGRAFÍA | 38 |

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El meduloblastoma sigue siendo el tumor del sistema nervioso central más frecuente en la edad pediátrica [1,2,3,4,5] Esto implica un alto costo tanto económico como emocional para los padres y un gran estrés físico y mental para los pacientes, sin mencionar el enorme costo para los servicios de salud lo que implica el manejo de este tipo de pacientes

Se conoce actualmente que la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son necesarias para este tipo de pacientes Sin embargo se sabe poco de los factores pronósticos implicados en esta patología y aún más en México donde son pocas las instituciones que manejan a este tipo de pacientes

Es por tal motivo que pretendemos determinar cual ha sido la experiencia en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en lo que respecta a la edad de presentación, sintomatología, respuesta al tratamiento, pronóstico y mortalidad en pacientes atendidos por meduloblastoma de 1990 a 1999 Para realizar propuestas en cuanto a medidas diagnósticas pronosticas y terapéuticas y, de tal manera intentar incrementar la sobrevivencia de estos pacientes así como reducir los efectos secundarios al tratamiento y finalmente proporcionar una mejor calidad de vida con las mínimas secuelas posibles

ANTECEDENTES

Las neoplasias del sistema nervioso central representan la segunda causa más frecuente de este tipo de lesiones en la edad pediátrica, solo después de las leucemias y son por mucho los tumores sólidos más frecuentes en la infancia [1] Su incidencia varía ampliamente entre los diferentes países pero en general oscila entre dos a cinco por cada 100,000 por año [1,6,7] La presentación en relación al sexo es de 1 2 1 (hombre mujer) esto de manera general [1], pero se han observado variaciones por sexo en algunos tumores, así como también se han reportado diferencias raciales [1,6]

El 90 por ciento de los tumores intracraneanos tiene su origen en el tejido nervioso o en sus estructuras anexas como, las leptomeninges, la glándula pineal y estructuras de la región paraselar [1]

Anteriormente se reportaba que, los tumores infratentoriales eran más frecuentes que los supratentoriales, incluso reportándose hasta en un 70% de los casos reportados en algunas series[8] Sin embargo en la actualidad se menciona que la incidencia en cuanto a la localización de los tumores es igual, e incluso en algunos reportes se menciona que los tumores supratentoriales son más frecuentes, esto también ha sido reportado en una revisión realizada en nuestro país [1] Lo anterior se cree que no es secundario a un cambio en el patrón del comportamiento de los tumores, si no principalmente a un mejor diagnóstico gracias a los avances científicos y tecnológicos como lo son la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética y la innovación de nuevas técnicas quirúrgicas, principalmente las microquirúrgicas, así como al desarrollo e innovadores sistemas en los cuidados intensivos [1]

En cuanto a la edad de presentación, estos pueden presentarse a cualquier edad de la vida Sin embargo este tipo de lesiones son más frecuentes en la infancia y de estos el meduloblastoma, el astrocitoma del cerebelo, el glioma del tallo cerebral, el craneofaringioma y los tumores neuroectodermicos primitivos (excluyendo al meduloblastoma) son los más frecuentes [1]

En un reporte realizado en nuestro país se reportan a los gliomas como los tumores más frecuentes (46.5%) que se dividen en astrocitomas supra e infratentoriales, gliomas del tallo cerebral, ependimomas infra y supratentoriales, gliomas de los nervios y quiasma ópticos, gliomas mixtos, oligodendrogliomas y gangliogliomas en orden de frecuencia En segundo lugar están los tumores neuroectodermicos primitivos (TNEP) (19.5%) de estos los meduloblastomas son la causa más frecuente y posteriormente los tumores supratentoriales El craneofaringioma representó el 10.4% [1]

El meduloblastoma es el tumor más frecuente en la edad pediátrica, representa aproximadamente el 20-25% de los tumores intracraneales en niños y así mismo es el tumor maligno intracraneal más frecuente en este tipo de edad [1,4,5] Este tumor surge del velo medular posterior del cerebelo y tiende a crecer hacia la luz del cuarto ventrículo y al piso del mismo a infiltrar los hemisferios cerebelosos y a diseminarse al espacio subaranoideo [5] En términos generales el 30% se circunscribe al vermis, el 32% se extiende al tallo cerebral, el 31% invade los hemisferios cerebelosos y solo el 7% se localiza a un hemisferio cerebeloso Siendo la variedad desmoplásica la más frecuente [1]

Su incidencia en relación con la edad se ha reportado en otros países entre los 5 y los 10 años [9], en nuestro país se reportan más frecuentemente entre las edades de los 3 y los 8 años [1], pero se ha reportado casos en recién nacidos y en adultos [1] En los Estados Unidos se reportan 350 nuevos casos al año [10] La relación hombre mujer es generalmente 2:1 [1,11] Esto último principalmente en los niños pequeños sin embargo no parece aplicable para los niños mayores y los adolescentes [5] En México se reporta a este tipo de tumores representando el 15.2 % de todos los tumores intracraneales y el 31.8 % de los tumores infratentoriales [1]

El término meduloblastoma fue acuñado en 1925 en una publicación realizada por Bailey y Cushing [1] Este último reportando su experiencia con manejo quirúrgico con sobrevida del 16% a tres años [5] Posteriormente en 1953, Paterisson y Farr reportan la utilidad de la radioterapia después de la cirugía y ellos reportan ya una sobrevida del 53% a 3 años [1] En el momento actual con mayor precisión diagnóstica gracias a la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética, las mejores técnicas microquirúrgicas, la radioterapia y la quimioterapia la sobrevida a 5 años alcanza en algunas series por encima del 50-70% y del 30-50% a 10 años [3,5,12,13,14]

Los meduloblastomas macroscópicamente son lesiones friables de consistencia blanda, y en su interior puede encontrarse zonas de necrosis y hemorragia Este tipo de tumor se disemina principalmente por medio del sistema ventricular por vía del líquido cefalorraquídeo, hecho que se ha

reportado en la mitad de las necropsias de pacientes fallecidos por esta causa. Los lugares de metástasis más frecuentemente encontrados son el canal espinal, las metástasis extra axiales son raras y principalmente se relacionan a la colocación de válvulas de derivación ventrículo-peritoneales [1,5]

Microscópicamente el meduloblastoma es una lesión muy celular compuesta de células ovales o redondas con núcleos hiper cromáticos con citoplasma escaso, se observa con mitosis importante; éstas tienden a formar las llamadas pseudorosetas y su origen aún en controversia [5]

Sin embargo se considera actualmente como un tumor de origen embrionario, esto último es lo aceptado por la Organización Mundial de la Salud en su clasificación. Dentro de este tipo de tumores a saber, aparte del meduloblastoma también se encuentran el meduloepitelioma, neuroblastoma y el ependimoblastoma. El término tumores neuroectodérmicos primitivos es reservado para el meduloblastoma (cerebeloso) y para los tumores con una morfología similar presentes en otros sitios del sistema nervioso central [5]. Es importante no confundir a los tumores neuroectodérmicos primitivos de los llamados tumores teratoides/ rabdoides atípicos de la infancia y de la niñez que se caracterizan histológicamente además de lo encontrado en los TNEP por la presencia de células rabdoides, epiteliales y mesenquimatosas [15]. Estos últimos tienen generalmente una edad de presentación diferente y rara vez responden a radioterapia y quimioterapia agresivas, lo cual conduce a un pobre pronóstico [15].

El meduloblastoma es un tumor considerado como un tumor neuroectodérmico primitivo, basado en el hecho de que no es exclusivo del cerebelo y que tiene mucha semejanza con otros tumores del sistema nervioso central [1,5]. Lo anterior ha sido punto de controversia que, incluso ha alcanzado discutidas opiniones. Sin embargo ha sido postulado que una célula precursora multipotencial indiferencia como la célula de origen del meduloblastoma/TNEP [16]. La vía de diferenciación predominante es la neuronal con varios grados de maduración. La diferenciación astrocítica demostrada por la expresión de la proteína ácida fibrilar glial ha sido encontrada en más del 50% de los

meduloblastomas [17] Se ha reportado que la expresión de la proteína anteriormente mencionada tiene un mayor riesgo de recaída para el meduloblastoma [18]

Se han reportado anomalías citogenéticas en el meduloblastoma que implican la formación de un isocromosoma 17q que resulta en la pérdida de alelos sobre el cromosoma 17p que, se han reportado entre la mitad y dos tercios de todos los casos estudiados de meduloblastomas [19,20] La pérdida de heterocigocidad para el cromosoma 17p en el meduloblastoma parece estar asociado con un pronóstico pobre [19,21] Las investigaciones para la búsqueda de un gen supresor específico para meduloblastoma aun continua Un mecanismo que está siendo ampliamente reconocido en la actualidad como un importante factor oncogénico es el balance altamente regulado entre la proliferación celular y la apoptosis [22] Un estudio ha demostrado que la amplificación de c-myc está presente en un 29.4% de los meduloblastomas estudiados [23,24] Otro estudio realizado en ratones transgénicos ha mostrado mayor información sobre la supuesta interacción entre los oncogenes, factores de crecimiento y los receptores de estos factores y su influencia sobre la proliferación, diferenciación y la muerte celular [22]

El cuadro clínico principalmente está relacionado a que la mayor parte de los casos se originan en el vermis cerebeloso, invadiendo como ya se comentó previamente, la luz del cuarto ventrículo y el piso del mismo, por consiguiente obstruyendo el sistema ventricular conduciendo a manifestaciones de hipertensión endocraneal, caracterizada por cefalea y vómito que generalmente son de predominio matutino y que mejoran con el transcurso de día, la localización y el tipo es difícil de determinar por la falta de cooperación en relación a esto en los pacientes pediátricos, sin embargo el no presentar este tipo de comportamiento no excluye el diagnóstico En los niños más pequeños, principalmente menores de 3 años, la hipertensión endocraneana produce separación de las suturas craneales y a la exploración física puede encontrarse el signo del sol naciente y el signo de Macewen, en estos casos el perímetro cefálico estará anormalmente aumentado con fontanela anterior tensa y amplia que se acompaña de dilatación de las venas del cuero cabelludo También puede

debutar o agregarse a lo anterior síntomas que sugieren lesión del sexto par craneal, e incluso se han reportado casos como síntoma de presentación el mantener inclinada la cabeza hacia un lado [1,26]

La disfunción cerebelosa se manifiesta principalmente por ataxia tanto troncal como de la marcha, la evolución de ésta puede ser lentamente progresiva o súbita e incapacitante, que impide subsecuentemente la bipedestación e incluso la sedestación [1,26]

Este cuadro no es exclusivo del meduloblastoma, lo anterior describe solamente la obstrucción del sistema ventricular y el compromiso a nivel cerebeloso que pueden ser originadas por cualquier lesión que involucre a estas áreas Pero cuando el cuadro es de corta evolución sugiere la presencia de un meduloblastoma [1]

Por lo tanto el médico general, el pediatra así como aquellas personas que mantienen contacto continuo con los infantes deben reconocer de manera temprana la sintomatología y por que no decirlo así, los signos de alarma en cuanto a este tipo de lesiones, para que sean referidos a centros con la infraestructura técnica y humana para descartar y en su caso atender a los pacientes con este tipo de neoplasias de manera temprana para mejorar su pronóstico

Los estudios de neuroimagen son las herramientas más importantes para el diagnóstico La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética con la administración intravenosa de gadolinio han sustituido a la ventriculografía y a la angiografía para el diagnóstico de estos tumores ya que no son invasivos y ofrecen un panorama amplio de la lesión [1,26]

En la tomografía axial computarizada, se aprecia como una lesión en la línea media infratentorial, en el sitio del vermis, que ocluye el cuarto ventrículo y por consiguiente demostrando hidrocefalia Las lesiones son hiperdensas y captan de manera importante el medio de contraste [1,26]

La resonancia magnética ofrece información con mayor detalle sobre el tamaño, situación y extensión de la neoplasia, esto gracias a que se obtienen imágenes en cortes axiales, sagitales y coronales [1,5] En T1 se observa hipointensidad y en T2 la lesión aparece hiperintensa, en más del 90% de los casos se puede observar el cuarto ventrículo ocupado con hidrocefalia subsecuente. Además una resonancia magnética con gadolinio completa de la columna de manera preoperatoria es de gran valor para determinar la presencia de metástasis a este nivel [5,26] Así mismo un estudio de este tipo es preferido de manera prequirúrgica sobre la posterior al procedimiento ya que el estudio puede ser mal interpretado como metástasis en caso de que exista sangre en el líquido cefalorraquídeo y a otros cambios postoperatorios [5]

El tratamiento es multidisciplinario, se involucran el oncólogo, neurocirujano, intensivista, pediatra, radioterapeuta, etc. La mayoría de los pacientes, a consecuencia de la hidrocefalia, requieren una válvula de derivación de líquido cefalorraquídeo, pero lo más recomendado es evitar esta última medida o en caso de colocarse instalar una válvula con filtro e incluso una derivación externa, ya que el uso de la medida anterior parece favorecer las metástasis extra axiales [1,5,26,27,28]

La resección tumoral tiene como medida principal retirar la mayor parte de neoplasia posible, lo anterior se ha logrado con la ayuda del microscopio quirúrgico, al aspirador ultrasónico y, en algunos casos donde se cuenta con éste, con el láser de dióxido de carbono [5] La invasión tumoral al tallo cerebral limitará el procedimiento en cuanto a la resección completa de la lesión ya que no se deben realizar intentos por hacerlo a causa del alto riesgo de secuelas neurológicas graves por lesiones a este nivel. Esto también está en relación al hecho de que el procedimiento se realice en forma inmediata al diagnóstico. La resección total de la lesión permite nuevamente el drenaje del líquido cefalorraquídeo a través del acueducto de Silvio. Los neurocirujanos frecuentemente realizan la resección de este tipo de tumor con el paciente en posición decubito prono, lo anterior con el objeto de evitar las complicaciones de embolismo de aire a nivel del sistema nervioso central [27] La mortalidad en relación al procedimiento quirúrgico se reporta menor al 1% en centros especializados [5]

Permanece en controversia si la resección al 100% de la lesión se correlaciona con la sobrevida a largo plazo [5,26] Las técnicas de imagen postquirúrgicas son indispensables para valorar la extensión de la resección y de la misma manera determinar si existen metástasis La evaluación postoperatoria también incluye, la resonancia magnética de la columna y el examen de líquido cefalorraquídeo esto ultimo con el objeto de determinar siembras espinales de las células tumorales a nivel raquídeo [5,29]

En este tipo de lesiones la radioterapia postquirúrgica juega un papel trascendental, sin embargo se refiere que sólo debe administrarse en pacientes con edad mayor a 48 meses, ya que proporcionarla a menores puede producir secuelas graves [1], sin embargo en otro estudio hay reportes de radioterapia en pacientes de 3 años en adelante [5] La dosis de radioterapia es de 35 Grays (Gy) al cráneo, con una dosis de refuerzo a la fosa posterior de 20 Gy Así mismo la columna recibe de 35 a 40 Gy, administrándose lo anterior en un lapso de 6 semanas [1] Sin embargo existen varios esquemas a lo anteriormente comentado que en los últimos años han aparecido y que parecen tener mayor efectividad y menos efectos colaterales y éstos se aplican de acuerdo al grado de riesgo del paciente [30,31,32]

La quimioterapia también es parte esencial en el tratamiento y de igual manera depende de la edad y del grado de riesgo del paciente En un paciente con riesgo Standard (resección quirúrgica mayor al 90% sin diseminación leptomenígea) habitualmente no se incluye la quimioterapia y solo se usa como parte de protocolos de estudio En pacientes con riesgo alto o pobre pronóstico (tumor residual, diseminación leptomenígea) se usan CCNU, cisplatino y vincristina o se incluyen en protocolos de investigación [5,33] En pacientes menores de tres años se usa el protocolo "POG baby" que incluye dos ciclos de vincristina y ciclofosfamida alternándose con un ciclo de cisplatino y etopósido o se incluyen en protocolos de investigación [5] Los protocolos de quimioterapia pueden variar dependiendo del centro, pero en general los protocolos derivan del Children s Cancer Group, Pediatric Oncology Group y de la International Society of Pediatric Oncology [5,26,32,34]

En los casos de recurrencia el pronóstico se torna sombrío [5,35,36] El manejo depende de

- 1 Si está localizada a la fosa posterior (en el cual el manejo será cirugía seguida de quimioterapia con multidrogas que incluyan fármacos no administrados previamente en ese paciente)
- 2 Si hay diseminación leptomenígea (terapia intratecal y sistémica, pero aún continúan los protocolos de investigación)
- 3 Si hay enfermedad nodular en la médula espinal
- 4 Si hay metástasis extra axiales

Para los cuatro puntos anteriores, existen varios protocolos [5,36,37,38]

Sin embargo continúan desarrollándose nuevas modalidades terapéuticas:

- 1 Terapia fotodinámica para tumores de fosa posterior [39,40]
- 2 Radiocirugía [5]
- 3 Nuevas formas de quimioterapia como el uso de barreras osmóticas hemato-encefálicas [41,42], etc

En resumen, el meduloblastoma es la neoplasia del sistema nervioso central maligna más frecuentemente de la infancia, requiere de un diagnóstico temprano, manejo multidisciplinario por expertos en el ramo, debe incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia. El pronóstico depende de manera importante en su detección temprana, de los factores de riesgo y de las medidas terapéuticas aplicadas de manera adecuada y oportuna.

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no se han realizado estudios en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que analicen las estrategias terapéuticas y la sobrevida con las modalidades de tratamiento en pacientes con meduloblastoma en la última década. Con lo anteriormente comentado y lo observado en los últimos 10 años en nuestra Institución podríamos determinar que modalidades terapéuticas han ofrecido una mejor expectativa de mejoría y curación a largo plazo y así mismo poder fundamentar la búsqueda de mejores opciones de tratamiento.

HIPÓTESIS

Por ser un estudio retrospectivo, descriptivo no requiere de hipótesis

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida en los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con el diagnóstico de meduloblastoma en la última década, con el fin de conocer que factores y que esquemas terapéuticos ofrecen una mayor supervivencia en este tipo de pacientes en nuestro hospital

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 Describir las características clínicas de los pacientes con meduloblastoma de 1990 a 1999
- 2 Describir los diferentes modalidades de tratamiento utilizados en el periodo 1990 a 1999 en los pacientes con meduloblastoma (quirúrgico resección parcial o resección total), radioterapia y/o quimioterapia
- 3 Describir la supervivencia de acuerdo al tratamiento recibido

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

- I Definición del universo población atendida en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de 1990 a 1999 con el diagnóstico de meduloblastoma
- II Tamaño de la muestra depende de los pacientes dispuestos por el archivo clínico del Hospital Infantil de México
- III Definición del grupo testigo: No amerita
- IV Criterios de inclusión
Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma corroborado por estudio histopatológico en el periodo comprendido de 1990 a 1999
- V Criterios de exclusión
Expediente incompleto en la información que se requiere
- VI Definición de variables y unidades de medida

Se obtendrá información acerca de las siguientes variables

- Edad (tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha)
- Sexo (condición que se presenta cuando se presentan óvulos en la mujer y testículos en el hombre)

- Edad al diagnóstico (tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de diagnóstico)
- Presentación clínica al diagnóstico (signos y síntomas que presenta el paciente por lo cual se llegó al diagnóstico)
- Diagnóstico histopatológico de meduloblastoma (muestra de tejido tumoral con presencia de lesión muy celular con núcleos hiper cromáticos con citoplasma escaso, que muestran mitosis importante)
- Localización (sitio anatómico del sistema nervioso central donde se ubicó el tumor al diagnóstico)
- Presencia o ausencia de metástasis al diagnóstico (presencia o ausencia de lesiones tanto axiales como extra axiales derivadas de la lesión primaria)
- Tipo de tratamiento recibido (modalidad terapéutica empleada)
- Tratamiento recibido

Cirugía.

- resección total (extirpación del 100% del tumor demostrado por estudio de neuroimagen postquirúrgica)
- parcial (%) (extirpación menor al 100% del tumor demostrado por neuroimagen postquirúrgica)
- biopsia (toma de muestra de tejido)

Radioterapia

- dosis (cantidad de Grays administrados)
- sitio (ubicación anatómica donde se aplicó la dosis)

Quimioterapia

- fármacos (agentes químicos que tienen ciertas propiedades biológicas que se emplean para obtener un beneficio)
- dosis (cantidad de fármaco administrado en relación al peso)
- numero de ciclos
- efectos secundarios (eventos no deseados a consecuencia del empleo de algún fármaco)

- Respuesta del tumor.

Remisión completa: desaparición de todo el tumor en los estudios de imagen de control (TAC o RM) y al menos un mes sin manejo

Disminución de la enfermedad: reducción del 50% del tamaño de la masa en los estudios de imagen y por lo menos 1 mes sin manejo o con disminución de la dosis del mismo, con mejoría neurológica o al menos estabilidad o sin deterioro

Enfermedad estática: sin mejoría desde el diagnóstico

Progresión de la enfermedad: incremento del 25% o más del tamaño del tumor o aparición de tumor en cualquier otro lugar observado en los estudios de imagen, manejo sin cambio o aumento en la dosis del mismo. Deterioro neurológico

- Estado clínico al momento de su última visita y fecha

Abandono: paciente que se retira voluntariamente del tratamiento previo a la terminación de la terapéutica planeada

Vivo con actividad tumoral

Vivo sin actividad tumoral

Fallece con actividad tumoral

Fallece sin actividad tumoral

- fallecimiento

fecha (indicación del día)

causa (motivo que condujo a la muerte del paciente)

VII Selección de fuentes de información, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

- se utilizará el expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma

VIII Análisis estadístico

- Se utilizará estadística descriptiva (medias porcentuales) para las características clínicas
- Se utilizará prueba de Kaplan Meyer para la sobrevida y las modalidades terapéuticas y su curación se comparará por la prueba de log-rank

RESULTADOS

Se encontraron 64 pacientes en un periodo de 10 años, de los cuales se incluyeron para el estudio 48 pacientes, ya que el resto, el expediente estaba incompleto o no se encontró en el archivo clínico de la institución. De los 48 pacientes que representan el 100%, pertenecen al sexo masculino 28 pacientes (58.3%) y del sexo femenino 20 pacientes (41.6%), con una relación hombre : mujer del 1.4:1 (como dato anexo de los 16 pacientes que no se encontró expediente 11 fueron del sexo masculino y 5 del sexo femenino, incluyendo a estos pacientes a los anteriormente comentados 39 fueron del sexo masculino representando el [60.9%] y 25 del sexo femenino representado [39.1%], por lo que la relación hombre : mujer sería 1.56:1)

De los 48 pacientes las edades de presentación oscilaron desde los 10 meses hasta los 14 años 11 meses al momento del diagnóstico, con una media de 5 años 3 meses, las edades más frecuentes de presentación fueron de los 2 a los 7 años con el pico máximo de los 3 a los 4 años

De los 48 pacientes 17 (35.4%) eran originarios del Estado de México, 10 (28.8%) del Distrito Federal, 6 (12.5%) del Estado de Hidalgo, 5 (10.4%) del Estado de Guerrero, 2 (4.1%) de los Estados de Veracruz y de Guanajuato, y 1 paciente de los estados de Querétaro, Oaxaca, Puebla y Michoacán (8.3%)

En cuanto a la presentación clínica los signos y síntomas más frecuentemente documentados fueron, vómito en 42 pacientes (87.5%), cefalea en 40 (83.3%), ataxia en 39 (81.2%), pérdida de peso en 8 (16.6%), diplopía en 6 (12.5%), irritabilidad en 6 (12.5%), astenia en 4 (8.3%), somnolencia en 4 (8.3%) y menos frecuentemente se refieren otros síntomas y signos como, adinamia, fiebre, alteraciones del lenguaje, parálisis de pares craneales (VII, IX, X, XI, XII), amaurosis, inclinación

de la cabeza, dismetría, cervicalgia, estrabismo, exoftalmos, parálisis de miembro superior derecho, regresión del desarrollo psicomotor, fotofobia, parestesias, nistagmo horizontal, ptosis palpebral, temblor, crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, ataque al estado general, hiporexia, dolor abdominal, dislexia, palidez e incluso un caso se reportó con diarrea crónica

En cuanto al tiempo de evolución previo al diagnóstico este osciló desde 5 días hasta 10 meses. En 39 pacientes (81.2%) el tiempo de evolución fue menor de 3 meses y en 19 pacientes (39.5%) el tiempo de evolución fue menor de 31 días.

Del estudio histopatológico 46 pacientes tuvieron el diagnóstico de meduloblastoma desmoplásico, 1 de medulomioblastoma y 1 más de meduloblastoma con anaplasia acentuada (1 de los 48 pacientes además del meduloblastoma presentó un tumor frontal derecho que histológicamente se reportó como astrocitoma anaplásico, otro paciente también con diagnóstico meduloblastoma presentó papiloma de plexo coroides del tercer ventrículo).

De lo que respecta a las metástasis al diagnóstico se corroboraron en 6 (12.5%) pacientes, en 8 (16.6%) no se documentó (2 por muerte posterior a resección quirúrgica, 2 por abandono previo a estudios de extensión, 3 sin referirse el motivo específico en las notas de expediente clínico y en uno por traslado a otra institución). De los 6 pacientes con metástasis al diagnóstico, 1 presentó metástasis en mesencéfalo y tálamo, 5 presentaron enfermedad en médula espinal (uno presentó además en bulbo raquídeo y otro más presentó en la duramadre), en 34 (70.8%) pacientes no se documentaron metástasis al diagnóstico tanto por imagen ni en el estudio de líquido cefalorraquídeo. Excluyendo aquellos en quienes no se pudo documentar o excluir las metástasis el porcentaje de metástasis al diagnóstico fue del 15%.

De los 48 pacientes, 47 (97.9%) fueron sometidos a resección quirúrgica y uno (2.1%) estuvo fuera de tratamiento quirúrgico ya que se encontró una gran masa que se reportó como irreseccable.

De los 47 pacientes sometidos a resección de la neoplasia, se reportan con el 100% de resección de la lesión 22 (46 8%) pacientes, con el 95% se reportan 5 (10 4%), con el 90% de resección 9 (18 7%), con 85 % de resección 1 (2 1%), con el 80 % se encontraron 5 (10 4%), con 70% se reporta 1 (2 1%), con 60% se reporta 1 (2 1%) y con el 50% de resección 1 (2 1%), por lo que se puede concluir que el 46 8% de los pacientes tuvieron resección total y el 53 2% resección subtotal. En 2 (9 4%) pacientes no se refiere en las notas clínicas del expediente y uno de estos no se refiere en la nota de traslado de la institución donde se realizó el procedimiento quirúrgico.

La mortalidad postquirúrgica fue de 5 pacientes (10 4%), dos por hemorragia intracraneal, dos por edema cerebral importante y 1 por sepsis nosocomial que evolucionó a choque séptico.

Se realizó colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal en 39 pacientes (81 2%) y 9 pacientes (18 8%) no ameritaron de tal procedimiento.

La radioterapia fue administrada en 34 pacientes (70 8%) y en los 14 pacientes (29 2%) en quienes no se aplicó se debió a las siguientes causas: en 6 pacientes por ser menores de 3 años, en 4 pacientes por muerte posterior a la resección quirúrgica, en 3 pacientes por abandono y en 1 por motivo no especificado en expediente clínico. De los 15 pacientes que lograron la remisión completa 13 (86 7%) de ellos recibieron esta modalidad terapéutica y solo dos (13 3%) no la recibieron. De los que permanecen vivos al momento del estudio (13 pacientes) 12 (92 3%) recibieron radioterapia y solo uno (7 7%) no la recibió y el motivo fue por ser menor de 3 años.

Se utilizó quimioterapia en 33 (68 7%) pacientes y los 15 (31 3%) pacientes a los que no se administró fue por los siguientes motivos: 5 por defunción posterior a resección quirúrgica, 4 por abandono, 4 por motivo no especificado en el expediente clínico y 2 pacientes aparentemente por resección completa de la lesión.

El esquema de quimioterapia más utilizado fue carboplatino más etopósido en 17 (35.4%), seguido de ciclofosfamida a dosis escaladas, carboplatino y etopósido en 7 (14.6%); mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona en 6 (12.5%); por último ifosfamida, carboplatino y etopósido en 2 (4.2%) Ver tabla 1

Tabla 1 Esquemas de Quimioterapia Utilizados

| | Frecuencia | Porcentaje |
|---|------------|------------|
| Ciclofosfamida, carboplatino, vp 16 | 7 | 14.6 |
| Carboplatino, vp16 | 17 | 35.4 |
| Ifosfamida, carboplatino, vp 16 | 2 | 4.2 |
| Mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona y procarbazona | 6 | 12.5 |
| Metotrexate, arabinosido C e hidrocortisona | 1 | 2.1 |
| Total | 33 | 68.7 |
| Sin quimioterapia | 15 | 31.3 |

La sobrevida global promedio en los pacientes con resección parcial por esquema de quimioterapia fue la siguiente 73.3 meses para los que recibieron ciclofosfamida, carboplatino y etopósido, 22.11 meses para carboplatino y etopósido, 79.6 meses para mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona y procarbazona (MOPP). La sobrevida global promedio a 40 meses para los pacientes con el esquema MOPP fue del 62% y para aquellos con el esquema carboplatino y etopósido fueron del 35%. Ver figura 1

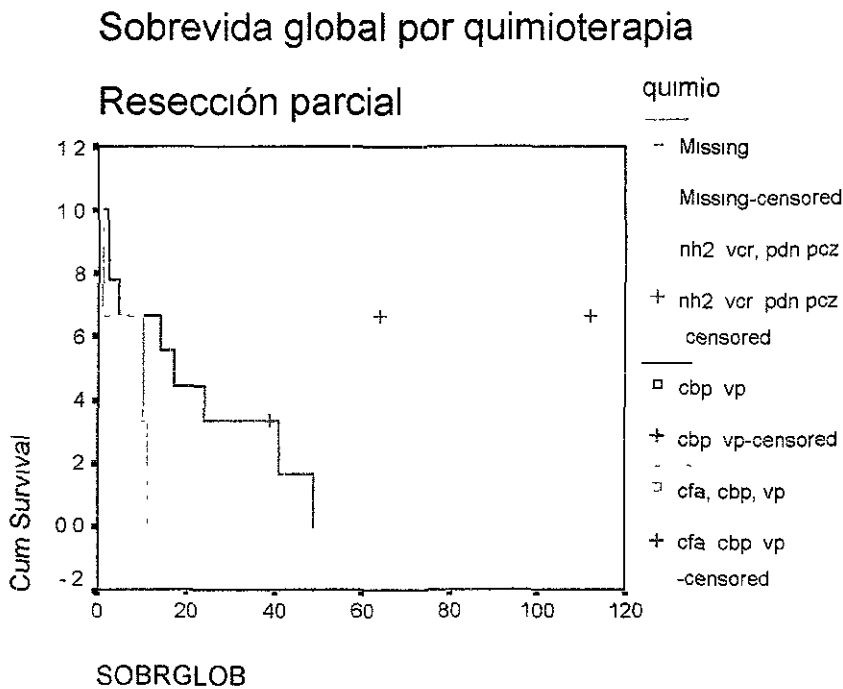


FIGURA 1

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

La sobrevida global promedio para pacientes con resección total por esquema de quimioterapia fue la siguiente: 28 meses para pacientes que recibieron ciclofosfamida, carboplatino y etopósido, 77.75 meses para carboplatino y etopósido, 60 meses para ifosfamida, carboplatino y etopósido, 27.6 meses para mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona. La sobrevida global promedio a 40 meses para aquellos pacientes con el esquema de carboplatino y etopósido fue del 60%, para aquellos con el esquema ifosfamida, carboplatino y etopósido fueron del 45%, para el esquema MOPP fue del 35%. A 60 meses la sobrevida para los pacientes con esquema carboplatino y etopósido fue de 60% y para el esquema ifosfamida, carboplatino y etoposido del 45%. Ver figura 2.

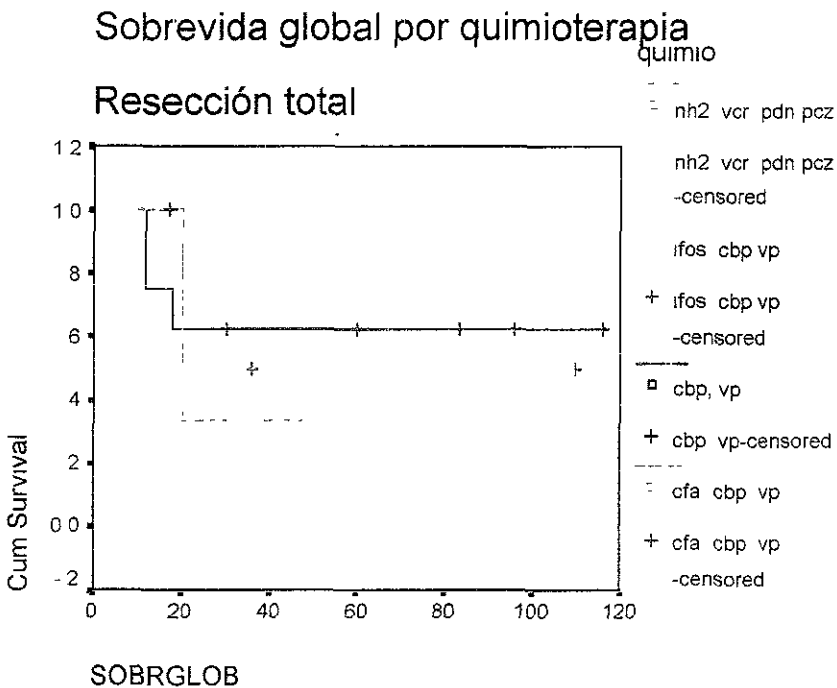
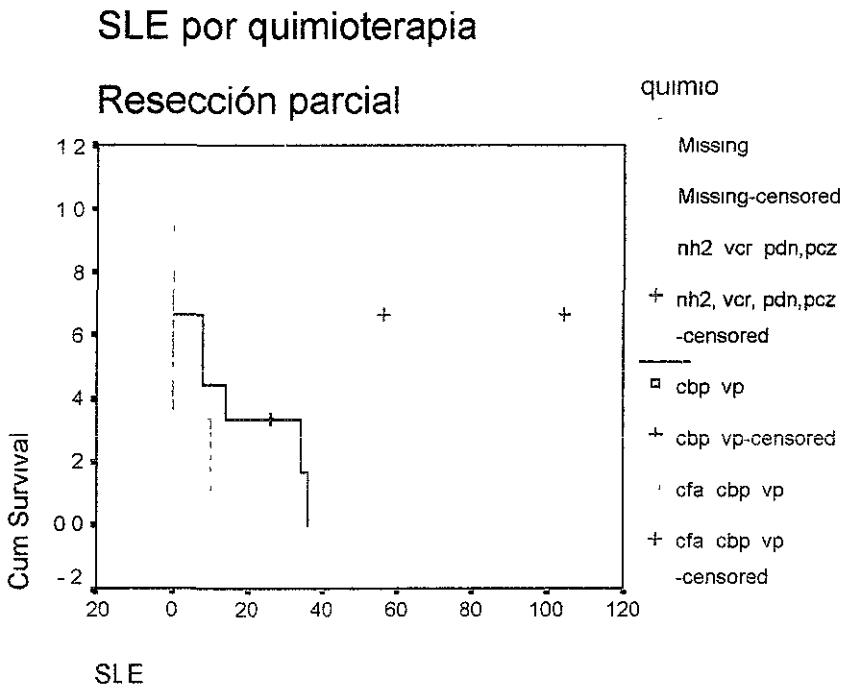


FIGURA 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La sobrevida libre de enfermedad promedio en pacientes con resección parcial por esquema de quimioterapia fue 33 meses para los pacientes que recibieron ciclofosfamida, carboplatino y etopósido, 15 meses para los pacientes con carboplatino y etopósido, 73 meses para los que recibieron mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona. La sobrevida libre de enfermedad, a 30 meses para aquellos pacientes con el esquema MOPP fue del 65% y para aquellos con el esquema de carboplatino y etopósido fue del 35%. Ver figura 3



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 3

La sobrevida libre de enfermedad promedio para pacientes con resección total por esquema de quimioterapia fue la siguiente: 18.6 meses para ciclofosfamida, carboplatino y etopósido, 69.5 meses para carboplatino y etopósido, 49 meses para ifosfamida, carboplatino y etopósido, 14.6 meses para mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona y procarbazona. La sobrevida libre de enfermedad para estos pacientes, a 30 meses fue de la siguiente manera: para el esquema de ciclofosfamida, carboplatino y etopósido fue del 65%, para el esquema carboplatino y etopósido del 62%, para el de ifosfamida, carboplatino y etopósido fue del 50% y del 35% para el MOPP, a 40 meses fue para el esquema de carboplatino y etopósido del 62% (este se continuo hasta los 100 meses) y para el de ifosfamida, carboplatino y etopósido fue del 50% (conservándose hasta los 95 meses). Ver figura 4.

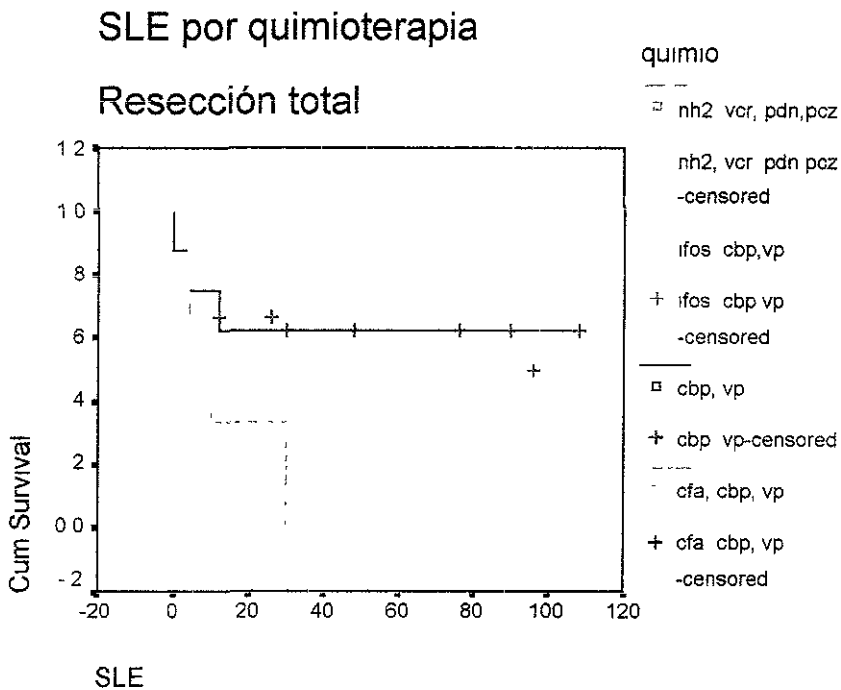


FIGURA 4



En cuanto a la respuesta del tumor al tratamiento se reportan de la siguiente manera

- 1 Remisión completa 15 pacientes (31.2%)
- 2 Recaída 14 pacientes (29.1%)
- 3 Enfermedad estática 1 paciente (2.1%)
- 4 Progresión de la enfermedad 9 pacientes (18.7%)
- 5 Desconocido por no referirse en expediente clínico 2 pacientes (4.1%)
- 6 Desconocido por defunción previo a estudios de extensión 6 pacientes (12.5%)
- 7 Desconocido por traslado a otra institución 1 paciente (2.1%)

La sobrevida libre de enfermedad de acuerdo a la respuesta del tumor al tratamiento fue de la siguiente manera Para quienes lograron remisión completa fue del 82% a 120 meses para los que presentaron recaída fue del 25% a 35 meses y para aquellos con enfermedad estática fue del 22% a 10 meses Ver figura 5

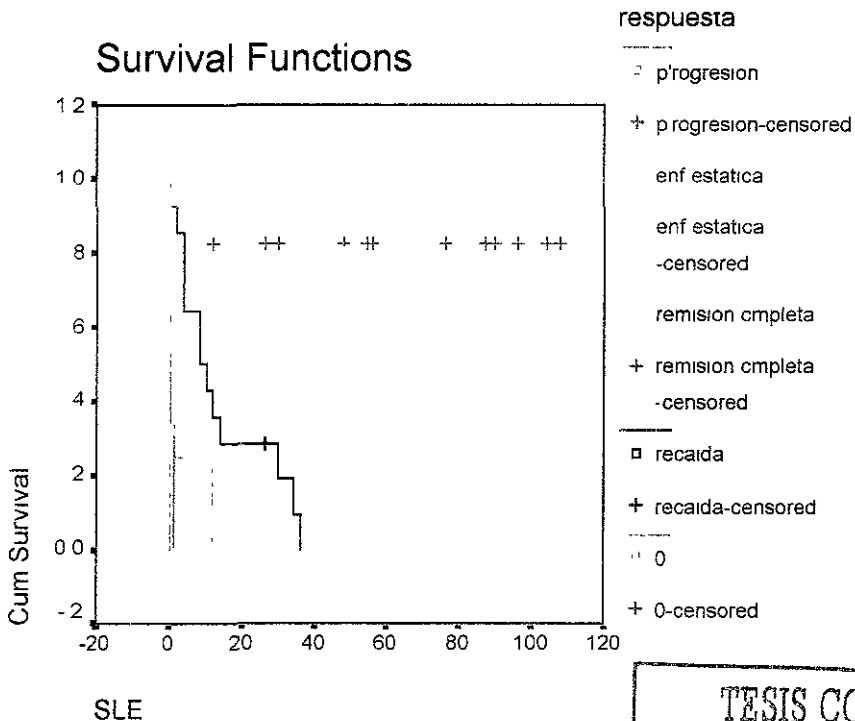


FIGURA 5

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

En lo que respecta a las recaídas, 4 (28 5%) fueron a neuroeje, 3 (21 4%) a sitio primario, 2 (14 2%) supratentoriales, 2 (14 2%) supra e infratentoriales, 2 (14 2%) a encéfalo y neuroeje y 1 (7 1%) a neuroeje y meninges. Por lo que el neuroeje estuvo comprometido en 7 (50%) pacientes de los 14 con recaída.

En lo que se refiere a la ley de Collins (conocido como el periodo de riesgo de recurrencia [edad al diagnóstico más 9 meses], por lo que los pacientes sin evidencia de recurrencia en este periodo se pueden considerar curados) todos los pacientes que presentaron recaída (14 pacientes) presentaron la misma dentro de este periodo. De los que lograron una remisión completa y que continúan con vida al momento del estudio (13 pacientes) 7 aún están dentro de este periodo y 6 están fuera del mismo.

El cuanto al abandono al tratamiento se reportan 18 (37 5%) pacientes. 8 abandonaron posterior al diagnóstico, 9 posterior a recaída y 1 paciente posterior a la confirmación de la progresión de la enfermedad.

De los pacientes con remisión completa (15 pacientes), 12 (80%) pacientes tuvieron resección del 100%, 2 (13 3%) del 90% y 1 (6 6%) del 70%.

De los pacientes con resección al 100% (22 pacientes), 12 (54 5%) lograron la remisión completa.

En lo que respecta al sexo los 15 pacientes que lograron la remisión completa, 8 (53 3%) fueron del sexo masculino y 7 (46 7%) del sexo femenino.

En los que respecta al estado actual de los 48 pacientes se reporta de la siguiente manera

- 1 Defunción 17 (35,4%) pacientes (de las causas de la defunción, 10 secundario a choque séptico, 2 por hemorragia intracraneal, 2 por edema cerebral importante, 1 por choque neurogénico, 1 por invasión de la enfermedad a mesencéfalo y el tálamo, 1 por causa desconocida)
- 2 Vivos al momento del estudio 13 (27 0%) pacientes 9 pacientes persisten con secuelas (4 con déficit motor y/o ataxia, 3 con déficit cognoscitivo, 1 con talla baja y, uno con déficit motor y déficit cognoscitivo) 4 pacientes permanecen sin secuelas
- 3 Desconocido. 18 pacientes (6 por abandono posterior a recaída, 2 por abandono posterior a remisión completa, 5 por abandono a tratamiento siendo pacientes hospitalizados graves, 1 por traslado a otra institución y 4 por abandono sin referir en nota clínica estado clínico al momento del mismo)

De las 17 defunciones solo se realizó una autopsia (5 8%) El paciente en el cual fue realizada la necropsia falleció por choque séptico con daño multiorgánico y sin evidencia de tumor en fosa posterior ni metástasis axiales o extra-axiales

De los pacientes vivos (13 pacientes) al momento del estudio 6 (46 1%) son del sexo masculino y 7 del sexo femenino (53 9%)

DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos en el estudio observamos que la incidencia del meduloblastoma con relación al sexo es hombre: mujer 14:1 el cual es muy semejante a lo publicado en la literatura la cual es de 13.1 a 2.1 (hombre: mujer) según la serie [1,11], pero otro estudio solo reporta un discreto predominio del sexo masculino [5]

En cuanto a la edad de presentación el de menor edad fue de 10 meses y el de mayor de 14 años 11 meses. La edad media fue de 5 años 3 meses, con presentación más frecuente entre los 2 y los 7 años, la cual difiere discretamente de lo reportado en la literatura de habla inglesa la cual menciona estar entre los 5 y 10 años [5,9] y, muy semejante a una publicación realizada en nuestro país donde se reporta entre los 3 y los 8 años [1]. El pico máximo de presentación en nuestro estudio fue de los 3 a los 4 años.

En lo referente a su aparición según la región geográfica de nuestro país los seis estados con mayor frecuencia son Estado de México (17 pacientes), Distrito Federal (10), Hidalgo (6), Guerrero (5), Veracruz (2), Guanajuato (2). Sin haber reportes de lo anterior en el estudio realizado previamente en otra institución de nuestro país.

En cuanto al cuadro clínico la sintomatología más frecuentemente encontrada fue el vómito (87.5%), seguido por la cefalea (83.3%) y la ataxia (81.2%), y menos frecuentemente pérdida de peso, diplopia, irritabilidad, astenia, somnolencia y, de manera aislada fiebre, adinamia, alteraciones del lenguaje, compromiso de pares craneales, inclinación de la cabeza, dismetría, cervicalgia, monoparesia, parestesias, regresión del desarrollo psicomotor, crisis convulsivas, dolor abdominal, y en un caso diarrea crónica. La mayoría de los anteriores ya comentados en la literatura [1,5,26,43].

Lo observado es semejante a lo encontrado en la literatura ya que se refiere que la sintomatología principalmente es secundaria a los datos de hipertensión intracraneana, al síndrome cerebeloso y menos frecuentemente a otros datos de lesión focal [1,26,43] Sin embargo sin referirse la frecuencia de la presentación del cuadro clínico en ninguno de los estudios

El tiempo de evolución previo al diagnóstico fue el más breve de 5 días y el de mayor tiempo de 10 meses Pero en el 81.2% la evolución fue menor de 3 meses y en el 39.1% fue menor de 31 días Lo anterior también sin referencia en los estudios previos Solo se menciona en la literatura que un cuadro con datos de hipertensión intracraneana y disfunción cerebelosa de corta evolución sugiere la presencia de meduloblastoma [1]

En lo referente al estudio histopatológico el 95.8% presentó la variedad desmoplásica, el 2.1% se refiere como meduloblastoma y el 2.1% como meduloblastoma con anaplasia acentuada Lo anterior también sin referencia en la literatura revisada

Las metástasis en los pacientes estudiados en nuestra Institución se reportaron en el 12.5%, excluyendo a los pacientes en quienes no se pudo documentar o excluirse la diseminación, la incidencia se modificaría a un 15%, siendo el neuroeje el lugar más frecuentemente implicado (83.3%) y en uno de los anteriores con enfermedad en bulbo raquídeo y en otro en duramadre Solo un paciente (16.7%) no presentó enfermedad a nivel medular pero lo hizo a nivel mesencefálico y el tálamo En 8 pacientes no se documentó y en 34 pacientes no hubo evidencia de metástasis ni por neuroimagen ni por líquido cefalorraquídeo En un estudio realizado en nuestro país se refiere que diseminación está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes en los estudios de necropsia [1], sin embargo lo anterior no puede compararse con nuestro estudio ya que solo se realizó una necropsia en un paciente que falleció por complicaciones de la quimioterapia En otro estudio se refiere que la diseminación es común pero sin referir la incidencia [5] Otro estudio refiere las metástasis en el 32% de su población estudiada [29] Un estudio realizado en nuestro país [1] refiere que el lugar de diseminación más frecuente es el canal espinal, semejante a lo observado en nuestro estudio

Se refiere en la literatura que es importante la realización de la resonancia magnética con gadolinio más el estudio de líquido cefalorraquídeo para documentar o descartar al 100% la diseminación de la enfermedad [29]

De los 48 pacientes, 47 (97.8%) pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica, se reporta un 46.8% en el cual la resección fue del 100%, esto discretamente menor a lo reportado en la literatura donde se refiere el 54% de resección al 100% [11]. En el 76.6% de los casos la resección por lo menos fue del 90%, esta cifra es muy semejante a la reportada en la literatura [5].

La mortalidad postquirúrgica se reporta del 10.4%, está difiere ampliamente de lo reportado en la literatura en la cual se menciona ser en algunas series menores al 1% [5] y en otro se menciona ser casi nula [43].

Los pacientes que ameritaron permanencia de un sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo en nuestro estudio fue del 81.2%, esto a diferencia de lo reportado en otros estudios la cual se refiere del 40% [5,27,28].

Dentro de la modalidad terapéutica de la radioterapia esta fue empleada en el 70.8% de los casos y en los que no se utilizó casi la mitad de estos fue por ser menores de tres años. Sin embargo hay reportes en la literatura en donde la radioterapia se ha utilizado en dosis menores a las habituales en pacientes de bajo riesgo (> 3 años, sin tumor fuera de la fosa posterior y resección casi total) [5,26] pero observándose una mayor falla en la respuesta terapéutica y mayor índice de recaídas. De los 15 pacientes con remisión completa el 86.7% de los casos recibieron radioterapia y de los 13 pacientes vivos al momento de estudio el 92.3% recibieron esta modalidad terapéutica.

La quimioterapia como modalidad terapéutica fue empleada en 68.7% de los casos y en el resto no se aplicó por defunción posterior a cirugía, abandono al tratamiento, resección completa y en algunos sin referirse el motivo en el expediente clínico.

El esquema de quimioterapia más utilizado fue carboplatino más etopósido (35.4%), el segundo más utilizado fue ciclofosfamida, carboplatino y etopósido (14.6%), el tercer esquema fue mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona (12.55%) y el menos utilizado fue ifosfamida, carboplatino y etopósido (4.2%) Ver tabla 1

La supervivencia global promedio en pacientes con resección parcial en relación al esquema de quimioterapia fue de 79.6 meses para el esquema de mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP), seguido de 22.11 meses para carboplatino y etopósido y, de 7.33 meses para ciclofosfamida, carboplatino y etopósido. La supervivencia global promedio a 40 meses para los pacientes que recibieron MOPP fue del 62% y del 35% para aquellos que recibieron carboplatino y etopósido. Lo anterior sugiere que para aquellos pacientes con resección quirúrgica parcial el esquema MOPP puede ser un buen esquema de quimioterapia, lo anterior a diferencia de la literatura donde se recomienda para pacientes con riesgo alto (tumor residual, diseminación leptomeningea) un esquema con CCNU, cisplatino y vincristina [5.26]

La supervivencia global promedio para aquellos con resección total en relación con la quimioterapia fue de 77.75 meses para el esquema de carboplatino y etopósido, 60 meses para ifosfamida, carboplatino y etopósido, 28 meses para aquellos con ciclofosfamida, carboplatino y etopósido, de 27.6 meses para mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP). Por lo que la supervivencia global promedio a 40 y 60 meses fue del 60% para el esquema de carboplatino y etopósido y del 45% para el de ifosfamida, carboplatino y etopósido. Por lo que el esquema de carboplatino y etopósido parece ser un buen esquema para aquellos pacientes con resección total, pero llama la atención que al agregar un agente alquilante no mejoró la supervivencia sino aparentemente disminuyó la supervivencia en estos pacientes. Lo anterior en relación a lo mencionado en la literatura donde se recomienda reconsiderar el uso de quimioterapia en pacientes considerados de bajo riesgo ya que este tipo de modalidad terapéutica no parece mejorar la respuesta del tumor ni la supervivencia [5.26,43]

La sobrevida libre de enfermedad promedio en pacientes con resección parcial según quimioterapia fue 73.3 meses para aquellos con esquema de mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona, 15 meses para carboplatino y etopósido, 33.3 meses para ciclofosfamida, carboplatino y etopósido. La sobrevida libre de enfermedad a 40 meses para el esquema MOPP fue del 65% y del 35% para el de carboplatino y etopósido. Lo anterior sugiere que aquellos pacientes con resección parcial parecen beneficiarse de la quimioterapia y más del esquema MOPP. Lo anterior igualmente a diferencia de la literatura donde recomiendan para este tipo de pacientes un esquema con CCNU, cisplatino y vincristina [5,26]. La sobrevida libre de enfermedad promedio en pacientes de alto riesgo se reporta en un estudio del 27% a 5 años [11], comparando lo anterior en relación a los pacientes de nuestro estudio quienes recibieron MOPP es sustancialmente mayor en el mismo periodo de tiempo.

La sobrevida libre de enfermedad promedio para pacientes con resección total según quimioterapia fue 69.5 meses para carboplatino y etopósido, 49 meses para ifosfamida, carboplatino y etopósido, 18.6 meses para ciclofosfamida, carboplatino y etopósido, 14.6 meses para mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona. Por lo que aquellos pacientes con resección total parecen beneficiarse más del uso de carboplatino y etopósido, pero igualmente llama la atención que la introducción de agentes alquilantes reduce la sobrevida. Como se mencionó anteriormente los pacientes con bajo riesgo no parecen beneficiarse del empleo de la quimioterapia [5,26,43].

De igual modo llama la atención que aquellos pacientes con resección parcial y quimioterapia adyuvante tanto la sobrevida global promedio como la sobrevida libre de enfermedad promedio fueron mayores que para aquellos que presentaron resección total. Así lo mencionado en la literatura [5,26,43] en cuanto a el uso de quimioterapia en pacientes de bajo riesgo habrá que reconsiderarse ampliamente.

En relación a la sobrevida libre de enfermedad de acuerdo a la respuesta al tratamiento se reporta con un 82% a 120 meses en aquellos con remisión completa, del 25% a 35 meses para los que presentaron recaída, del 22% a 10 meses para los de enfermedad estática. En relación a lo anterior no encontramos reporte en la literatura, ya que solo se refiere la sobrevida libre de enfermedad para pacientes de bajo riesgo (64%) y para los de alto riesgo (27%) [11]

En nuestro estudio aquellos pacientes que lograron una remisión completa (15 pacientes) el 80% tuvo una resección del 100%, el 13.3% de los pacientes una resección del 90% y el 6.6% un 70% de resección. Incluso de los 13 pacientes que continúan vivos, el 92.3% tuvieron una resección del 100% y solo el 7.7% una resección del 90%. Lo anterior sugiere que la modalidad terapéutica con mayor impacto en la respuesta del tumor es la cirugía y esta se relaciona más directamente cuando la resección es del 100%. Lo anterior es semejante a lo referido en la literatura [1,5,11,26,43]

En cuanto a la presencia de recurrencias se reportan en la literatura en un estudio del 27% [11], en nuestro estudio se reporta del 21.9%. La sobrevida de estos pacientes fue de 35% a 35 meses y nula a 40 meses en lo observado en nuestro estudio, a semejanza de algunos reportes en la literatura donde se menciona que la recurrencia es prácticamente fatal [11,36], sin embargo hay reportes donde puede haber modalidades terapéuticas con resultados aparentemente alentadores en estos casos [36, 42]. Por lo que lo anterior valdría la pena investigarse en nuestro medio. En nuestro estudio las recaídas al sitio primario se presentaron en el 14.2%, y el lugar más frecuente implicado fue el neuroeje (50%), lo anterior difiere con lo encontrado en la literatura donde el lugar de recurrencia más frecuente es el sitio primario [11,43]

En cuanto a la ley de Collins (período de riesgo de recurrencia) todos los pacientes con recaída (14 pacientes) presentaron tal evento dentro de este período. Por lo que parece ser esta ley útil en este aspecto. Sin embargo se ha reportado en la literatura que pueden presentarse recurrencias fuera de este período y se han documentado hasta en el 1.4% de los casos [45]. En nuestro estudio el cual presenta 13 pacientes vivos, 6 están fuera de tal período y 7 aun dentro del mismo.

La defunción se presentó en nuestro estudio en el 35.4% (5 posterior a cirugía), vivos al momento del estudio 27% y, desconocido en el 37.6%

A diferencia de la literatura el sexo no se relaciono como un factor pronóstico [11], ya que de los pacientes con remisión completa el 53.3% fueron del sexo masculino y el 46.7% del sexo femenino. De los vivos al momento del estudio el 46.1% son del sexo masculino y el 53.9% son del sexo femenino.

CONCLUSIONES

Con los datos obtenidos en los últimos 10 años en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en cuanto al meduloblastoma podemos concluir lo siguiente

- 1 Que en nuestro medio tiene como en el resto del mundo discreto predominio del sexo masculino Que el sexo no tiene influencia pronóstica
- 2 La presentación clínica de este tipo de lesiones son principalmente las secundarias a hipertensión intracraneal y al compromiso de las funciones cerebelosas
- 3 Que la sobrevida es mayor cuando la resección quirúrgica es total y, que la radioterapia es parte importante en el tratamiento de estos pacientes
- 4 Que la quimioterapia es de utilidad en pacientes considerados de alto riesgo
- 5 Que su utilización de la quimioterapia en pacientes de bajo riesgo amerita una amplia e individual valoración previo a su empleo, así como de estudios prospectivos para determinar sus riesgos y beneficios
- 6 De los esquemas de quimioterapia empleados en el que se observó mayor efectividad en pacientes con resección parcial fue el esquema de mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona
- 7 Que a pesar de los avances científicos y tecnológicos el meduloblastoma continua siendo una neoplasia donde el pronóstico en nuestro medio continua siendo pobre y fatal cuando se presentan recurrencias

- 8 Que los resultados obtenidos en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad promedio y a la sobrevida global promedio difieren a los encontrados en la literatura en relación con los pacientes con resección parcial y que es semejante con respecto a los pacientes con resección total
- 9 Que sería útil la realización de estudios citogenéticos en este tipo de pacientes ya que se refiere en la literatura como factores pronósticos relevantes
- 10 Considerar la realización un estudio prospectivo en lo referente a la influencia del sexo en el pronóstico, respuesta al tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia en este tipo de pacientes comparándose con la experiencia recopilada en los últimos 10 años en nuestra institución y así mismo con la literatura mundial para obtener un consenso que pueda mejorar las posibilidades de sobrevida con las mínimas secuelas posibles en este tipo de pacientes

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Rueda FF, Ridaura C Tumores intracraneanos en niños 1ra edición México Publicación técnica de la Academia Mexicana de Pediatría; 1996 p 1-9
- 2 Park IS, Hoffmann HJ, Hendricks EB, et al Medulloblastoma Clinical presentation and management J Neurosurg 1983, 58 543
- 3 Parcker RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy A Children's Cancer Group Study J Clin Oncol 1999, 17, 2127-2136
- 4 Young RL Jr, Miller W Incidencia of malignant tumors in US children J Pediatr 1975, 86 254-258
- 5 Whelan HT, Krouwer HG, Schmidt MH, Kovnar EH Current therapy and new perspectives in the treatment of medulloblastoma Pediatr Neurol 1998, 103-115
- 6 Dohrman GJ, Farwell JR Intracranial neoplasms in childrens A comparison of North America, Europe, Asia and Africa Dis Nerv Syst 1976; 37 696
- 7 Gjerris F, Harmsen A, Klinken L, et al Incidence and longterm survival of children with intracranial tumor treated in Denmark, 1936-1959 Br J Cancer 1978, 38 442
- 8 Kadota RP, Allen JB, Hartman GA, et al Brain tumor in children J Pediatr 1989, 114 511
- 9 Russell DS, Rubinstein LJ Pathology of tumours of the nervous system Medulloblastomas (including cerebellar neuroblastoma) Baltimore Williams & Wilkins 1989, 251-279
- 10 Fredman HS, Oakes WJ, Binger SH, Wikstrand CJ, Binger DD Medulloblastoma tumor Biological and clinical perspectives J Neurooncol 1991, 11 1-15
- 11 Weil DM, Lamborn K, Edwards DB, Wara MW Influence of a Child's Sex on medulloblastoma outcome JAMA 1998, 279 1774-1476
- 12 Jenkin D, Shabanah MA, Shail EA Prognostic factor for medulloblastoma Int J Radiant Oncol Biol Phys 2000, 47 573- 584

- 13 Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children s Research Hospital J Clin Oncol 1999, 17 3720-3728
- 14 Tait DM, Thorton JH, Bloom JH, Bloom HJ, Lemerle J, Morris JP Adyuvant chemotherapy for medulloblastoma The first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPI) Eur J Cancer 1990, 26 464-469
- 15 Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA, Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood Definition of an entity J Neurosurg 1996, 85 56-65
- 16 Provias JP, Becker LE Cellular and molecular pathology of medulloblastoma J Neurooncol 1996; 29 35-43.
- 17 Giordana MI, Cavalla P, Dutto A, Borssoti L, Chio A, Schiffer D Is medulloblastoma the same tumor in children and adults ? J Neurooncol 1997, 35 169-176
- 18 Janss AJ, Yachnis AT, Silber JH, et al Glial differentiation predicts poor clinical outcome in primitive neuroectodermical brain tumors Ann Neurol 1996; 39 481-489
- 19 Huang H, Mahler - Araujo BM, Sankila A, et al APC mutations in sporadic medulloblastomas Am J Pathol 2000, 156 433-437
- 20 Tomlinson FH, Scheithauer BW, Jenkins RB Medulloblastoma II A pathobiologic overview J Child Neurol 1992, 7. 240-252
- 21 Cogen PH Prognostic significance of molecular genetic markes in childhood brain tumors Pediatric Neurosurg 1991, 17 245-250
- 22 Haslam RH, Lambron KR, Becker LE, Israel MA Tumor cell apoptosis present at diagnostic may predict treatment outcome for patients with medulloblastoma J Pediatr Hematol/Oncol 1998, 20 520-527
- 23 Bigner SH, Friedman HS, Vogelstein B, Oakes WJ, Bigner DD Amplification of the c-myc gene in human medulloblastoma cell lines and xenografs Cancer Res 1990, 50 2347-2350
- 24 Bruggers CS, Tai KF, Murdock I, et al Expression of the c-Myc protein in childhood medulloblastoma J Pediatr Hematol/Oncol 1998, 20. 18-25
- 25 Fung KM, Trojanowski JQ Animal models of medulloblastoma and related primitive primitive neuroectodermical tumors A review J Neuropathol Exp Neurol 1995, 54 285-296

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 26 Cohen ME, Duffner PK Tumors and vascular disorders of the nervous system En. Swaman KF, Ashwal S Mosby Inc Third edition Pediatric Neurology St Louis , 1999 P 1049-1098
- 27 Sutton LN, Phillips PC, Molloy PI Surgical management of medulloblastoma J Neurooncol 1996, 29 9-21
- 28 Culley DJ, Berger MS Shaw D, Geyer R An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children Neurosurgery 1994, 34 402-408
- 29 Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, et al Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor J Clin Oncol 1999, 17 3234- 3237
- 30 Brand WN, Scheneider PA, Tokars RP Long term results of a pilot study of low dose cranial-spinal irradiation for cerebellar medulloblastoma Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987, 13: 1641-1645
- 31 Kun Le, Constine LS Medulloblastoma- caution regarding new treatment approaches Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991, 20 897-899
- 32 David KM, Casey AI, Hayward RD, et al Medulloblastoma is the 5 years survival rate improving? A review of 80 cases from a single institution J Neurosurg 1997; 86. 13-21
- 33 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, 81 690- 698
- 34 Bailey CC, Gnekow A, Wellek s, et al Prospective randomized trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO) SIOP II Med Pediatric Oncol 1995, 25 166-178
- 35 Millot F, Delval O, F, Graud C, et al High dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation in adults with bone marrow relapse of medulloblastoma report of two cases B M Tranplant 1999, 24 1347-1349
- 36 Balter SI, Mor C, Shuper A Zaizov R, Cohen IJ Cure of recurrent medulloblastoma The contribution of surgical resection at relapse Cancer 1997, 79 1241- 1247

- 37 Packer RJ, Sutton LN, D'Angio G, Evans AE, Schut L Management of children with primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa/medulloblastoma *Pediatr Neurosci* 1985, 12 272-282
- 38 Geyer RJ. Chemotherapy for infant brain tumors (abstract) Proceedings of the 7th International Symposium of Pediatric Neuro-Oncology *J Neurooncol* 1997; 33 261-293
- 39 Schmidt MH, Bajic DM, Reichert KW, Martin IS, Meyer GA, Whelan HT Light-emitting diodes as a light source for intraoperative photodynamic therapy *Neurosurg* 1996, 38: 552-556
- 40 Whelan HT, Schmidt MH, Segura AD, et al The role of photodynamic therapy in posterior fossa brain tumors A preclinical study in canine glioma model *J Neurosurg* 1993, 79 562-568
- 41 Hetherington ML Chemotherapy with osmotic blood-brain barrier modification for children and adolescents with primitive neuroectodermal tumors (PNET) of the central nervous system (abstract) Proceedings of the 7th International symposium of pediatric Neuro-Oncology *J Neurooncol* 1997, 33 261-293
- 42 Chamberlain MC, Kormanik PA Chronic oral VP 16 for recurrent medulloblastoma *Pediatr Neurol* 1997, 17 230-234
- 43 Consuelo SJ Tumores intracraneales En Cruz HM E Ergon Octava Edición Tratado de Pediatría Madrid 2001 p 1771-1784
- 44 Paulino AC, Melian E Medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors an institutional experience *Cancer* 1999, 86 142-148
- 45 Sure U, Berghorn WJ, Bertalanffy H Collins law Predictor of recurrence of cure in childhood medulloblastoma? *Neurol Clin* 1997, 99 113-116