

**Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una
terapia dirigida a riesgo**
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON MEDULOBLASTOMA, EMPLEANDO UNA TERAPIA
DIRIGIDA A RIESGO**

TESIS:

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

**DRA. PATRICIA INDHIRA PARRA NIGAÑEZ
DIRECTOR DE TESIS: DRA. AURORA
MEDINA SANSON**

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2016



Patricia Indhira Parra Nigañez



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una
terapia dirigida a riesgo**
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez



HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO

DRA. AURORA MEDINA SANSON
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una
terapia dirigida a riesgo**
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

Agradecimientos

A papa Dios en primer lugar por su protecci3n e iluminaci3n para lograr mis metas, y darme la oportunidad de conocer gente buena, a mi Madre Irene y mis hermanos y amigos por todo su amor, comprensi3n, a mi tutora y adscritos, sin su apoyo y su guía esta tesis, no hubiera sido posible.

INDICE

	Pag..
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. MARCO TEÓRICO.....	4
4. ANTECEDENTES	24
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
7. JUSTIFICACION.....	27
8. OBJETIVOS.....	28
9. DISEÑO METODOLÓGICO.....	28
• TIPO DE ESTUDIO.....	28
• POBLACIÓN DE REFERENCIA.....	28
• POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	28
• CRITERIOS DE INCLUSION.....	28
• CRITERIOS DE EXCLUSION.....	28
10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	29
11. PLAN DE ANALISIS.....	32
12. RESULTADOS.....	32
13. DISCUSIÓN.....	36
14. CONCLUSIONES.....	37
15. LIMITACION DEL ESTUDIO.....	37
16. CRONOGRAMA.....	38
17. REVISIÓN BIBLIOGRAFIA	39
18. ANEXOS.....	41

TÍTULO

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA EMPLEANDO UNA TERAPIA DIRIGIDA A RIESGO

RESUMEN

Introducción: Los meduloblastoma son tumores malignos, invasivos, altamente celulares del cerebelo, representa un 20 % de todos los tumores cerebrales en la edad pediátrica.

Objetivo. Evaluar los resultados del protocolo de tratamiento empleado en el HIM para pacientes pediátricos con meduloblastoma estratificado de acuerdo al riesgo.

Métodos. Estudio de cohorte retrospectivo en el que se estudiaron pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de meduloblastoma tratados en el Servicio de Oncología del HIM de enero de 2002 a Diciembre de 2012. De acuerdo con el protocolo, los pacientes fueron catalogados como de riesgo estándar o de alto riesgo con base en la edad (mayor o menor de 3 años), el tamaño del tumor residual (mayor o menor de 1.5 cm²) y la presencia o ausencia de metástasis y se les asignó un esquema de tratamiento de acuerdo al riesgo. Los pacientes de riesgo estándar recibieron radioterapia pos operatoria y 4 ciclos de quimioterapia con Carboplatino (CBP) y Etopósido (VP16), mientras que los de alto riesgo fueron tratados con Quimioterapia preirradiación con CBP, VP16, Ciclofosfamida (CFM) por 2 a 4 ciclos cuando el tamaño del tumor residual era mayor de 3 cm, radioterapia y quimioterapia adyuvante con el mismo esquema por un total de 9 a 12 ciclos.

Resultados. De un total de 220 pacientes con tumores del SNC, 53 tenían diagnóstico de Meduloblastoma. La edad media fue de 6 años, con rango de 1-12 años, 31 (58%) fueron de sexo masculino y 22 (42%) femeninos. En 14 (25%) se identificaron antecedentes familiares de cáncer. Ocho casos (15%) fueron catalogados como de riesgo estándar y 39 (75%) como de alto riesgo, estos últimos por edad menor de 3 años en 15 (28%), por tamaño del tumor residual en 34 (64%) y por presencia de

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

metástasis en 22 (43%) El tratamiento primario fue cirugía en 30 (56%) y quimioterapia preirradiación después de biopsia o resección parcial en 43 (81%). De ellos, 41 casos recibieron radioterapia y en 12 (23%) no se dió radiación por abandono de tratamiento o envío a cuidados paliativos del paciente.

La SG fue de 81 respectivamente para los pacientes de riesgo estándar y para los de alto riesgo.

La supervivencia global para todo el grupo fue de 81%

Conclusión. El protocolo de tratamiento empleado en nuestra institución permite obtener tasas de curación de 33 (62%) Un hallazgo importante de este estudio es la baja tasa de recaídas. La lesión sigue un patrón de crecimiento, localización y características histológicas, las cuales son similares a las reportadas internacionalmente, La mejor opción terapéutica es la resección completa y se puede llegar a utilizar quimioterapia con un esquema estándar CBP, VP16, CFM asociada a radioterapia como siguientes opciones.

Palabras Clave:

Meduloblastoma, Diagnóstico, Estadificación, tratamiento

INTRODUCCIÓN

El meduloblastoma (MB) es un tumor neuroectodérmico primitivo del cerebelo, constituye una neoplasia embrionaria, altamente celular, de comportamiento invasivo con tendencia a diseminarse a leptomeninges siguiendo las vías del líquido cefalorraquídeo (LCR). Representa un 20 % de todos los tumores cerebrales de la edad pediátrica.

Ha habido importante mejoría en las tasas de supervivencia a 5 años de 2 – 30% en los 70's a 50 – 70% en la actualidad. Sin embargo, a pesar de la combinación de diferentes modalidades terapéuticas (cirugía, radioterapia, quimioterapia) los resultados en este grupo de pacientes no son totalmente satisfactorios y uno de los principales retos sigue siendo el poder distinguir entre pacientes de bajo y alto riesgo para poder individualizar el tratamiento y prevenir los efectos a largo plazo

Con la terapia multimodal actual, casi el 90 % de los niños con meduloblastoma de riesgo estándar tienen una supervivencia libre de eventos a los 5 años, y aquellos con enfermedad de alto riesgo tienen una tasa de supervivencia de 60 a 65 %; Sin embargo, el resultado para los niños más pequeños, en particular lactantes, es peor.

Los niños que sobreviven corren el riesgo de secuelas a largo plazo relacionadas con el efecto neurológico del tumor, la cirugía, o radioterapia, y los efectos de la quimioterapia.

El presente trabajo representa el análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes tratados con un protocolo que se implementó en nuestra institución hace poco más de una década.

MARCO TEÓRICO

El Meduloblastoma, se define como tumor neuroectodérmico primitivo situado en la fosa posterior y tiene características histopatológicas, moleculares, clínicas y pronósticas que lo distinguen de otros tumores neuroectodérmicos primitivos del SNC.

Historia

Este tumor fue descrito inicialmente por Bailey y Cushing en 1925 cuando caracterizaron clínica y patológicamente a 29 pacientes con " un tumor muy celular y de un tipo celular peculiar." Los tumores de estos 29 pacientes se localizaban en el vermix cerebeloso, sobre el techo del cuarto ventrículo. Inicialmente se pensó que se trataba de un subtipo de glioma, y posteriormente se dio el nombre de meduloblastoma a esta neoplasia, cuyas características histológicas son la densidad de las células pluripotenciales, con tendencia a la formación de rosetas

Epidemiología

Los tumores del sistema nervioso central en niños, presentan una incidencia de 2.76 a 4.03/100,000 niños al año. En México los tumores del sistema nervioso central en niños se presentan con una frecuencia que va del 8.8 al 18.6%. Por otro lado cerca del 50 al 70 % de los niños con neoplasias sólidas son diagnosticados en etapas avanzadas, lo que influye en un mal pronóstico. En Estados Unidos se diagnostican al año, entre 2500 a 3500 casos nuevos de tumores cerebrales en niños.³

El Meduloblastoma (MB) un tumor neuroectodérmico primitivo del cerebelo, constituye alrededor del 20% de los tumores cerebrales en niños y 40% de los que se presentan en la fosa posterior. La incidencia anual es de 5 a 10 casos por millón de niños de entre 0 y 14 años de edad.

**Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una
terapia dirigida a riesgo**

Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

Su pico de incidencia es a los 5 años, la mitad de los casos se presentan en menores de 5 a 6 años de edad y es raro en niños menores de un año. Es más frecuente en el sexo masculino, con una relación de 2:1.

Etiopatogenia

La etiología del Meduloblastoma es desconocida; pero se han mencionado algunas causas potenciales:

1.- **Factores Genéticos:** Entorno a síndromes hereditarios que guardan relación con el meduloblastoma:

- Síndrome de Turcot (relacionado con mutaciones de la línea germinal en APC).
- Síndromes de Rubinstein-Taybi (relacionado con mutaciones de la línea germinal en CREBBP).
- Síndrome de Gorlin (también conocido como síndrome del nevo de células basales o síndrome de carcinoma nevoide de células basales, relacionado con mutaciones de la línea germinal en PTCH1 y SUFU).
- Síndrome de Li-Fraumeni (relacionado con mutaciones de la línea germinal en TP53).
- Anemia de Fanconi.

Algunas veces, el meduloblastoma puede ser la manifestación inicial de la presencia de mutaciones de la línea germinal en estos genes predisponentes.³

2.- Factores Ambientales

Compuestos Nitrogenados: en animales de experimentación se ha demostrado el efecto cancerígeno de estos compuestos y se deduce que pueden afectar también a los niños, principalmente en los países desarrollados donde estos productos están en el ambiente. Estos se pueden adquirir por la dieta, el agua, por fumadores activos y pasivos, en algunos cosméticos y por medio de drogas.

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

Radiaciones Ionizantes y No Ionizantes: Se ha asociado la exposición temprana a los Rayos X, ya sea en Recién Nacidos o Intraútero a tumores del SNC, refiriéndose que son de 6 a 8 veces más frecuentes en los que se han sometido a radiaciones 5 años antes. Igualmente se ha mencionado la exposición a un campo ionizante de baja frecuencia como causa de tumores, ya que aumentan el metabolismo de la ornitín decarboxilasa que se piensa activa el crecimiento celular.

Otros Factores: Se han sugerido como posibles inductores la exposición a insecticidas, antecedente de traumas craneales, la ingestión de barbitúricos por la madre durante el embarazo y el primer parto con alto peso al nacer.

3.- Virus

Se conoce que en la unión del velo medular anterior y posterior existe una zona con células germinativas (los meduloblastos) que durante la embriogénesis se diferencian en glioblastos y neuroblastos; pero por razones no precisadas hay algunos que quedan en su forma indiferenciada, formando verdaderos acúmulos de células, lo que se ha podido demostrar realizando autopsias a recién nacidos y niños pequeños fallecidos por otras causas; al mismo tiempo se sabe que a dicho nivel no existe barrera hematoencefálica; por lo que se ha supuesto que cualquier noxa intraútero pudiera ser el origen de estos tumores.⁴

En los últimos años se ha logrado reproducir tumores intracraneales en animales de experimentación, fundamentalmente en Hámster, inyectando tres familias diferentes de virus: los papovavirus, los adenovirus y los retrovirus. Sin embargo, parece que los papova son los que más potencialidad de cáncer tienen, pues cuando se inoculan a Hámster recién nacidos, inducen la formación de masas intracraneales, muy parecidas histológicamente a las encontradas en los niños y además es la única virosis que "in vitro" transforma neuroglías normales humanas en malignas. Pero quizás lo más sugestivo de que los virus papova inducían cánceres del SNC, fue que en 1961 se conoció la existencia de una vacuna contra la poliomielitis contaminada

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

con un virus papova (el SV-40). Esta vacuna se administró durante ocho años. Se realizó un estudio a todas las madres que recibieron la misma y se demostró la duplicación de las neoplasias del SNC, en los hijos de las mismas; pero lo más llamativo fue que los expuestos al virus SV-40 tuvieron meduloblastomas en un 52%, mientras en el resto de la población estudiada la incidencia fue de un 25%. 4

Citogenética y Biología Molecular

La mitad de todos los meduloblastomas pediátricos contienen alteraciones del cromosoma 17 mientras que una proporción mucho más pequeña de tumores (aproximadamente el 10%) tienen una única delección del cromosoma 6. Una cantidad de genes supresores de tumores, como *RASSFTA*, *CASP8*, e *HICI*, están inactivados en más del 30% de los tumores de meduloblastoma.

También se están haciendo otros avances mediante el análisis de genes específicos encontrados en los meduloblastomas heredados o familiares. El síndrome de Gorlin es una tendencia heredada de desarrollar carcinoma de células basales en combinación con otras afecciones debidas en gran parte a mutaciones de un único gen llamado *Patched* (abreviado *PTCH1*). De un modo similar, los cambios genéticos en los genes *APC* y *TP53* están implicados en otros dos síndromes heredados, Turcot y Li-Fraumeni. Las personas con estos síndromes tienden a desarrollar múltiples pólipos en el colon y tumores cerebrales malignos. 2

No obstante, es a través del estudio de estos síndromes que se han encontrado muchos de los cambios genéticos en el meduloblastoma. Por ejemplo, el gen *PTCH1* que está mutado en el síndrome de Gorlin también se ha encontrado mutado en aproximadamente el 10% de los meduloblastomas en pacientes que no tienen síndrome de Gorlin. Además, el *PTCH1* es el gen regulador clave en la vía de crecimiento celular llamada vía Sonic Hedgehog (SHH). La ausencia o la disfunción de este gen impide la capacidad de las células de cerrar la vía SHH..

Otro ejemplo de una mejor comprensión de los tumores a través de los estudios genéticos se ha realizado a partir de la asociación poco frecuente de los meduloblastomas con el desarrollo de pólipos y cáncer en el colon (conocido como el

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

síndrome de Turcot). Estos pacientes tienen mutaciones heredadas en genes diseñados para controlar otra vía de crecimiento celular llamada vía "WNT".

El consenso de Boston que tuvo lugar en el año 2001, estableció una clasificación para el Meduloblastoma basada en el perfil molecular

Se identificaron varios subtipos de meduloblastoma con base en perfiles de expresión génica. A partir de 2012, hubo un consenso general de que el meduloblastoma se puede separar molecularmente en por lo menos cuatro subtipos; sin embargo, es probable que se realicen más subclasificaciones.

Se identificaron los siguientes cuatro subtipos principales de meduloblastoma:

- **Subtipo 1:** tumores WNT (meduloblastoma con aberraciones en la vía de señalización WNT). Estos tumores exhiben pérdida en 6q y mutaciones de *CTNNB1*, y tienen señalización WNT activa; en ocasiones, puede haber sobreexpresión de MYC y muestran expresión génica distintiva y tinción nuclear de beta-catenina. Por lo general, corresponden histológicamente a meduloblastomas *clásicos* y menos frecuentemente a las histologías de células grandes y anaplásica. La presencia de metástasis es rara al diagnóstico. El subconjunto WNT se observa principalmente en niños mayores adolescentes y adultos y no muestra un predominio en el sexo masculino. Se cree que este subtipo tiene origen en el tronco cerebral, desde la región del labio rómbico embrionario. Los tumores del subtipo 1 se relacionan con un desenlace más favorable.
- **Subtipo 2:** tumores sonic hedgehog (SHH). Son meduloblastomas con aberraciones en la vía SHH. Se caracterizan por deleciones en el cromosoma 9q, histología desmoplásica/nodular y mutaciones en los genes de la vía SHH, incluso *PTCH1*, *PTCH2*, *SMO*, *SUFU* y *GLI2*.

Los tumores de subtipo 2 exhiben una distribución etaria bimodal y se observan principalmente en niños menores de 3 años, a finales de la adolescencia y la edad adulta. Se cree que los tumores provienen de la capa granular externa del cerebelo. La respuesta de los pacientes con meduloblastoma SHH es

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

relativamente favorable, principalmente, en los niños menores de 3 años y los adultos. Esto es probable debido al tipo de mutación presente en la vía de SHH, dado que los pacientes con mutaciones secuencia arriba, como en *PTCH1*, *PTCH2* y *SUFU*, tienen un pronóstico más favorable que aquellos con mutaciones secuencia abajo, como en *GLI2*. El resultado general en adolescentes y adultos jóvenes con meduloblastoma SHH no es diferente del que se observa en pacientes con tumores de una vía activada distinta a WNT, salvo en aquellos con mutaciones en *TP53* y mutaciones secuencia abajo de la vía de SHH. El pronóstico de los pacientes con meduloblastoma SHH parece afectarse de modo negativo por otros cambios genéticos moleculares, como pérdida del cromosoma 17p, ganancia del cromosoma 3q, cromotripsis, amplificación de p53, mutación en *TP53* y por la variedad histológica, de células grandes o anaplásica. Los pacientes con hallazgos moleculares desfavorables tienen un pronóstico adverso y menos de 50% de los pacientes sobreviven después del tratamiento convencional.²⁰

- **Subtipo 3:** la histología de estos tumores es clásica o de células grandes/anaplásica; con frecuencia, se acompañan de metástasis al momento del diagnóstico. Se han identificado distintas mutaciones en estos tumores, como la presencia de *i17q* y, de modo más característico, amplificación de *MYC*.

Los tumores de subtipo 3 aparecen durante toda la infancia y se pueden presentar en los lactantes. Los niños superan en número a las niñas en una proporción de 2:1. El pronóstico es variable, aquellos con amplificación o sobreexpresión de *MYC* tienen un pronóstico adverso y menos de 50% de estos pacientes sobreviven 5 años después del diagnóstico. Este pronóstico adverso es más evidente en menores de 4 años. No obstante, los pacientes con tumores de subtipo 3 sin amplificación ni sobreexpresión de *MYC* que son mayores de 3 años tienen un pronóstico similar al de la mayoría de pacientes con meduloblastoma, con una tasa de supervivencia libre de progresión a 5 años mayor de 70%.

- **Subtipo 4:** son generalmente meduloblastomas clásicos o de células grandes/Anaplásico. La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico es común, pero no tan frecuente como se observa en los tumores del subtipo 3.

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo

Dra. Patricia Indhira Parra Nigáñez

Desde el punto de vista molecular, tienen amplificación de *CDK6* y *MYCN* y también pueden presentar *i17q*. Se presentan durante toda la infancia, adolescencia y en la edad adulta. También predominan en los varones. El pronóstico es mejor que el de tumores del subtipo de 3, pero no tan bueno como el de los de subtipo 1. El pronóstico para los pacientes del subtipo 4 se ve afectado por factores adicionales, como la presencia de enfermedad metastásica y la pérdida en el cromosoma 17p.

Histopatología

La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su versión 2007, reconoce cinco variantes de Meduloblastoma: clásico, desmoplásico/nodular, MB con extensa nodularidad (MBEN), de células grandes y Anaplásico

- Los MBs clásicos se caracterizan por capas de células densamente empaquetadas con núcleos hipercromáticos pequeños y redondos de núcleos, citoplasma indiscernible, numerosas mitosis, y formación de rosetas de Homer Wright .
- MBs desmoplásico, muestran la arquitectura típica nodular que comprende de nódulos pálidos, reticulina libre y regiones internodulares ricos en reticulina .
- Los meduloblastomas con extensa nodularidad y diferenciación neuronal avanzado son un subtipo distinto, que ocurre en niños menores de 3 años de edad y que demuestra una forma nodular en racimo de uva. Histológicamente, muestran una arquitectura predominante nodular con nódulos uniformes redondos dentro de las células dispuestos como un patrón fibrilar fino.
- MBs de células grandes / Anaplásico forman parte de grandes células con núcleos pleomórficos, nucléolos prominentes y más abundante citoplasma que la mayoría de los Meduloblastomas. Y alta tasa de apoptosis, junto con grandes áreas de necrosis
- La variante anaplásica es la que tiene un grado de atipia más pronunciado.

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

Presentación Clínica

La presentación más frecuente es la hipertensión endocraneana, debido a que los meduloblastomas se localizan en el cuarto ventrículo, por lo que hay obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo y como consecuencia hidrocefalia, somnolencia, estupor, náusea y vómito, la sintomatología es de predominio matutino debido a un aumento de la presión intracraneana por disminución de la absorción y elevación de presión arterial de bióxido de carbono y al despertar hay sintomatología. Asimismo, hay afección de pares craneales principalmente del cuarto y sexto. A la exploración se observa papiledema bilateral, escotomas hasta ceguera, ataxia, nistagmus. En niños menores de 3 años puede haber datos de hemorragia subaracnoidea secundaria a sangrado tumoral. 14

Diagnóstico

El diagnóstico inicia con la sospecha clínica seguido de estudios de imagen del neuroeje y del análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar células neoplásicas en el espacio subaracnoideo.

Dentro de los estudios de imagen, la tomografía computarizada simple y con contraste ha sido superada por la resonancia magnética simple y con gadolinio. La imagen de resonancia magnética permite la localización anatómica de la lesión, las características tisulares del tumor y la vascularidad. Este método con gadolinio es también sensible para evaluar la metástasis subaracnoidea de la médula espinal.15

En la tomografía computarizada (TC) suele presentar una imagen hiperatenuado explicable por la alta celularidad que presenta. Exhibe calcio en un porcentaje bajo (22%) y edema peritumoral variable y determina el grado de hidrocefalia secundaria a la obstrucción.

En la resonancia magnética RM es hipointenso en potenciación T1 y tiene señal hipointensa en T2. El tumor es predominantemente homogéneo, con poco componente necrótico, hemorrágico o cálcico. El realce suele ser homogéneo con contraste, aunque no es una constante, dado que también se describe realce

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

Se ha descrito que la heterogeneidad de señal tumoral en T2 asociada a realce con patrón «en panal» detecta la variante anaplásica del meduloblastoma con sensibilidad del 100% aunque con menor especificidad. También se ha descrito una apariencia radiológica «en racimos de uva» en la variante nodularidad extensa. Dado que este subtipo tiene diferenciación neuronal, por lo que se le denominaba «neuroblastoma cerebelar», se han publicado estudios sobre la captación de yodo 123 metayodobencilguanidina, mayor en esta variante que en otros subtipos de meduloblastoma.¹¹

Se observa restricción de la difusión de forma casi constante, mostrada como alta señal en imágenes con coeficiente b1000 y correspondiente a baja señal en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC). Esto se debe a la alta celularidad intrínseca del tumor, la disminución del espacio extracelular y la alta proporción núcleo/citoplasma. Dado que a mayor celularidad, mayor agresividad histológica, el mapa ADC puede utilizarse como signo de graduación tumoral, de modo que la baja señal en el mapa ADC en pacientes pediátricos es muy característica de tumores embrionarios de alto grado como el meduloblastoma.¹⁷

La difusión no sólo sirve de ayuda para la definición inicial del tumor, también se usa en la valoración de la progresión tumoral en aquellas neoplasias que ya inicialmente, o tras el tratamiento, no realzan con contraste. El mapa ADC aumenta de señal durante la quimioterapia dado que hay una reducción de la celularidad tumoral y un aumento del espacio extracelular, volviendo de nuevo a la disminución del coeficiente si existe una recidiva. De este modo, la difusión puede ofrecer datos adicionales para monitorizar la respuesta tumoral a la terapia. Los valores de la difusión pretratamiento son predictivos de la respuesta tumoral a la radioterapia y sirven para diferenciar la lesión inducida por radiación de la recidiva.

En la espectroscopia el meduloblastoma presenta niveles de colina (Cho) elevados, más altos que otros tumores de fosa posterior, indicando un alto recambio de células tumorales. Además hay una reducción acentuada de N-acetil-aspartato (NAA), provocando así un ratio alto de Cho/NAA. Se identifica también una marcada elevación del ratio Cho/creatina (Cr) y profunda reducción de NAA/Cr. A veces puede encontrarse

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo

Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

resonancia de lípidos indicativa de necrosis, observada en tumores rápidamente proliferativos como son los tumores malignos del grupo embrionario, aunque no específicamente del meduloblastoma.

Concentraciones elevadas de taurina son significativamente mayores que en otros tipos tumorales. La agresividad del meduloblastoma, el aumento de la proliferación celular y la pérdida de la diferenciación de las células tumorales son las hipótesis que sugieren el hallazgo de taurina en estos tumores.

El volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en los tumores de alto grado es significativamente más alto que en los de bajo grado, explicable por la neovascularización tumoral, independientemente del grado de integridad de la barrera hematoencefálica (BHE). Esta información no puede obtenerse del estudio convencional de RM con contraste, en el que la presencia y grado de realce no sólo se correlaciona con la hiperplasia vascular sino también con el estatus de la BHE;

Se ha descrito el aumento de captación de ¹⁸F fluorodesoxiglucosa (FDG) en la PET cerebral y espinal en pacientes con meduloblastoma diseminado .

Patrones de diseminación:

En el estudio inicial del meduloblastoma debe descartarse la diseminación a líquido cefalorraquídeo (LCR) dado que es el tumor pediátrico que con mayor frecuencia metastatiza a neuroeje. Aproximadamente un 30% de los pacientes presentarán diseminación al diagnóstico, y en los niños de menor edad la probabilidad de diseminación es mayor. Esta evaluación tiene la mayor sensibilidad y especificidad en el periodo perquirúrgico, previo a la planificación del tratamiento oncológico. El diagnóstico actual de diseminación se realiza con:

- 1. Estudio RM raquimedular, preferentemente previo a la cirugía o 2 semanas tras la misma; es importante, si no se realizó estudio de neuroeje al diagnóstico prequirúrgico, esperar 2 semanas para evitar falsos positivos provocados por sangre subaracnoidea e irritación posquirúrgica.
- 2. Citología de LCR por punción lumbar aproximadamente 15-20 días tras la cirugía. En años previos ha existido mucha discusión sobre la localización de la toma

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

de muestra de LCR, lumbar o intracraneal (a través de drenajes colocados previamente para la hidrocefalia); actualmente se prefiere la muestra lumbar. 18

La RM de neuroeje tiene mayor exactitud diagnóstica que la citología del líquido en el diagnóstico del meduloblastoma, de modo que se ha demostrado estadísticamente que el estudio de líquido no muestra diseminación si la RM de neuroeje es negativa.

En RM de neuroeje habitualmente se utilizan las secuencias T1 con gadopentate dimeglumine, gadolinio (Gd-DTPA), sin o con supresión grasa, según el centro y protocolo, para la demostración de la diseminación en el meduloblastoma.

La imagen que muestra diseminación intradural extramedular corresponde preferentemente a lesiones lineales piales, pero también nodulares aisladas subaracnoideas y drop metástasis en la región declive del canal, o verdaderas masas tumorales ocupando el canal médulo-espinal, todas ellas realizadas con contraste o con difusión restringida .17

Debido a que en algunas ocasiones el meduloblastoma se disemina de manera extraneural, especialmente a hueso y medula ósea, puede que sea útil la gammagrafía ósea, así como una biopsia de médula ósea en los pacientes sintomáticos otro estudio necesario es un gamagrama o ultrasonido hepático por la posibilidad de metástasis a este sitio

Estadificación

Hasta hace poco, el sistema de estadificación más comúnmente utilizado era el propuesto por Chang. Este sistema estadifica al tumor mediante una evaluación clínico quirúrgica. 2

ESTADIO	DEFINICIÓN
T1	Tumor de < de 3 cm de diámetro y limitada a la porción media del vermis , el techo del cuarto ventrículo y menos frecuente los hemisferios cerebelosos

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

T2	Tumor de > de 3 cm de diámetro, invadiendo una estructura adyacente o parcialmente llenando el cuarto ventrículo
T3	Se divide en T3a y T3b
T3a	Tumor que invade dos estructuras adyacentes o que llenan completamente el cuarto ventrículo con extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o el foramen de Luscka , produciendo hidrocefalia acentuada
T3b	Tumor que se origina del piso del cuarto ventrículo o del puente y que llena el cuarto ventrículo
T4	Tumor que se extiende a través del acueducto de Silvio para involucrar el tercer ventrículo o que se extiende a la porción superior del cordón cervical
Metástasis	
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematógica
M1	Células tumorales microscópicas en el LCR
M2	Siembras nodulares presentes en el espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos laterales
M3	Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo espinal
M4	Metástasis fuera del neuroeje

Sin embargo, algunos expertos están empleando sistemas de clasificación postoperatorios alternativos que se basan en impresiones quirúrgicas y estudios

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

posoperatorios por imágenes. Los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen claramente un riesgo mayor de recaída.

Factores Pronósticos

Los factores que hasta ahora se han considerado en el pronóstico son:

1. El grado de resección quirúrgica. La resección tumoral completa es considerada hasta el momento el mejor factor pronóstico. La escisión macroscópica del tumor se define como la ausencia de lesión residual en la RM posquirúrgica de las primeras 48-72h.
2. La diseminación o no al diagnóstico, basada en los hallazgos radiológicos y el estudio de LCR29. Se estadifica según el sistema de Chang modificado en M0, sin diseminación, y M1 a M4, con diseminación.
3. La edad del paciente. Los menores de 3 años tienen peor pronóstico, probablemente porque la presentación de los tumores es más extensa y por lo tanto más difíciles de reseccionar, y también por la dificultad del tratamiento con radioterapia a esta edad.

Con rebase en estos factores, los pacientes se dividen en dos grupos de riesgo;

1. Riesgo estándar, reúne las siguientes características: mayor de 3 años, sin diseminación metastásica inicial (M0) y con resección total o casi total (resto tumoral menor de 1,5cm²).
2. Alto riesgo, presenta al menos una de estas características: menor de 3 años, diseminación al diagnóstico o resto tumoral posquirúrgico mayor de 1,5cm.

A los tres factores pronósticos clínicos clásicos hay que sumarles los perfiles histopatológico y molecular, que numerosos estudios consideran en la actualidad como

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

valorables en la estratificación del riesgo y, por lo tanto, influyentes en la conducta biológica y la respuesta al tratamiento.

Los factores histológicos que actualmente se incluyen en la determinación pronóstica son:

1. Variante histológica: desmoplásico y predominio nodular con mejor pronóstico, anaplásico y células grandes con peor evolución. El clásico con riesgo intermedio entre estos subtipos.
2. Extensión y grado de la nodularidad: sólo los tumores con nodularidad extensa se correlacionan con mayor supervivencia.
3. Anaplasia: la característica de mayor agresividad biológica. El grado de anaplasia y su presencia son indicadores de peor pronóstico.

Factores moleculares y citogenéticos en estudio para su valoración pronóstica son;

1. Anomalías cromosómicas: la más común es la pérdida de material genético del cromosoma 17p, que correspondería a la localización de un gen supresor, de modo que la desaparición del mismo lleva a la expresión tumoral⁴⁹. Esta delección en ocasiones se asocia a ganancia del 17q, formando un isocromosoma (i17q). La delección 17p y el isocromosoma 17 son más frecuentes en las variantes anaplásica y clásica y menos en la desmoplásica.
2. Alteraciones genéticas: la amplificación de C-myc y N-myc se considera muy desfavorable y suele asociarse a las variantes anaplásica y células grandes.
3. Desarrollo embrionario y oncogénesis: la mutación en el gen PTCH, implicada en la vía SHH (sonic Hedghog) es fundamental en el desarrollo de la capa granular del cerebelo. La mutación PTCH identifica al síndrome de Goorlin, pero se ha descrito también en el 10-15% de los meduloblastomas esporádicos.
4. Alteraciones en las vías de señal celular: estudios de expresión de neurotropinas como Trk C y su papel en la maduración celular neuronal, la expresión del receptor del factor epidérmico ErbB2, así como la implicación de las señales SHH/PTCH y vías Wnt/Wg y otras, están en investigación avanzada sobre su papel pronóstico.

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

Existen otras anomalías cromosómicas y aberraciones moleculares que se han descrito pero están más allá del alcance de esta presentación, se refiere al lector a revisiones de la literatura especializada

Factores Favorables	Factores desfavorables
Sexo Femenino	Edad menor a 3 años al diagnostico
Resección quirúrgica completa	Resección quirúrgica Subtotal
Sin metástasis	Con metástasis (> M1)
Histología : Desmoplásico	Células Grandes Anaplásico
Aumento del índice de apoptosis	Índice Proliferativo elevado Ki-67/MIB-1
Hiperdiploidia	Aneuploidia
Expresión elevada del TRKC	Expresión elevada de ERBB2
Genes Característicos de diferenciación cerebelosa (B-NAP, NSCL1, Canales de Sodio)	Perdida aislada dela heterogenicidad del 17p
Genes que codifican la matriz extracelular de las proteínas (PLOD, Hidroxilasa lisil, Colágena tipo V, Alfa 1, elastina.	Expresión y amplificación del C- MYC
	Regulación PDGFR
	Sobreexpresión de Calbindin D
	Genes relacionados a la proliferación y metabolismo (MYB L2) enolasa 1,HMG1(Y), Citocromo C oxidasa,

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

	resistencia multidroga
--	------------------------

Diagnóstico diferencial

Los principales diagnósticos diferenciales de una masa de fosa posterior pediátrica son meduloblastoma, astrocitoma pilocítico, ependimoma y el tumor teratoide rabdoide atípico (TTRA)

La consideración de meduloblastoma en el diagnóstico diferencial inicial implica una aproximación quirúrgica agresiva, dado que el volumen tumoral residual es uno de los factores pronósticos. La imagen prequirúrgica ante la sospecha de meduloblastoma ha de incluir el estudio del neuroeje por la alta propensión a la diseminación. Es por ello importante la diferenciación con los otros tipos tumorales comentados, con un manejo de imagen distinto tanto pre como posquirúrgico.

Ependimoma, astrocitoma pilocítico y TTRA ocupan con mayor frecuencia el ángulo pontocerebeloso y cisternas adyacentes, hecho que no es característico del meduloblastoma. Ependimoma y meduloblastoma pediátrico suelen presentarse más en línea media, mientras que los otros 2 tipos tumorales suelen ser excéntricos.

En el caso de una masa de línea media hiperatenuada por presencia de calcio, el diagnóstico diferencial principal a considerar es el ependimoma. En contraste con el meduloblastoma, el ependimoma presenta mayor calcificación y tiene una morfología «plástica», se extiende y amolda desde el cuarto ventrículo a los foramina de Luschka y Magendie y a la cisterna del ángulo pontocerebeloso.

La difusión muestra algunas coincidencias entre los 3 tumores, principalmente en las variaciones patológicas de los mismos, como por ejemplo, la menor restricción en el meduloblastoma desmoplásico frente al resto de variantes de meduloblastoma, el aumento de restricción en dos tercios de los casos de ependimoma anaplásico (OMS grado III) y en la mitad de los ependimomas clásicos (OMS grado II), o la descrita restricción del nódulo sólido del astrocitoma pilocítico en un porcentaje considerable. Aunque la difusión se mantiene como una secuencia muy útil en la valoración de los tumores de fosa posterior pediátricos (clara restricción en difusión del meduloblastoma

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

respecto a los otros tumores), es necesaria la combinación con otras características (edad, localización, morfología, diseminación) para la distinción neoplásica.

Tratamiento

Cirugía, quimioterapia y radioterapia son los tres pilares en los que se basa el tratamiento.

1. Meduloblastoma riesgo estándar en mayores de 3 años. Tras la cirugía se realiza radiación craneoespinal y sobreimpresión de fosa posterior junto a quimioterapia en diferentes regímenes según el protocolo al que se adhiera el paciente un porcentaje muy significativo de pacientes en este grupo son curables.

2. Meduloblastoma de alto riesgo en mayores de 3 años. Tratamiento también con radiación y quimioterapia en regímenes modificados e intensificados respecto al grupo anterior.

3. Meduloblastoma en niños menores de 3 años. Los protocolos de tratamiento en este grupo están en constante revisión por la relativa rareza del tumor en este periodo etario, necesitando realizar ensayos prospectivos multicéntricos. Aunque la radioterapia presenta efectos especialmente adversos a esta edad, da buenos resultados.¹⁵

El tratamiento de la recidiva generalmente depende de la edad del paciente, la extensión de la enfermedad en la recidiva y el tipo de tratamiento recibido al diagnóstico inicial

El tratamiento con cirugía consiste en intentar producir la máxima reducción del tumor, sin causar efectos deletéreos para la función o la vida. Los niños sin enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia libre de progresión mejor que cuando existe enfermedad residual. ⁷

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

La colocación de una derivación ventrículo-peritoneal en hipertensión endocraneana está indicada previa valoración del neurocirujano. En esta última instancia siempre se debe tener en mente la posibilidad de diseminación eventual de las células neoplásicas al peritoneo, lo cual condicionará un pronóstico desfavorable. Sin embargo, reportes recientes apoyados en los factores de riesgo analizados no parece influir en la supervivencia final y, por lo tanto, en el pronóstico.

El meduloblastoma es un tumor radiosensible. Los campos a radiar son cráneo (36 Gy), neuroeje completo (23.4 Gy) y fosa posterior 54 a 55.8 Gy. (10). El concepto actual es administrar radioterapia con acelerador lineal para tratar de disminuir los efectos deletéreos en el paciente con talla baja, alteraciones intelectuales y morbilidad endocrina, pero también para delimitar exactamente la radiación a los campos tumorales. Sin embargo, a pesar de estas técnicas y equipos modernos, las secuelas a mediano y largo plazo pueden estar presentes. Las técnicas más recientes con radioterapia conformacional permiten administrar la dosis completa al tumor primario, reduciendo la dosis de radiación a la cóclea y al eje hipotálamo-hipofisiario. Cuando se utilizan técnicas por debajo del estándar óptimo, generalmente terminan con el fracaso entre la unión de los campos cerebroespinales o en la región de la placa cribiforme. Se ha demostrado que la quimioterapia es activa en pacientes con meduloblastomas recurrentes o Metastásico. Estudios aleatorios prospectivos indican que la quimioterapia adyuvante administrada durante la radioterapia y después de la misma, puede mejorar la supervivencia general para el subconjunto de niños con meduloblastoma que tienen factores pronósticos menos favorables. Los niños menores de tres años de edad son particularmente susceptibles al efecto adverso de la radiación en el desarrollo del cerebro. Se ha observado con frecuencia déficit de crecimiento y desarrollo neurológico. Según algunos autores, los intentos por disminuir la dosis de radioterapia a cráneoespinal a 2340 cGy han resultado en aumento de la incidencia de recaídas leptomeníngicas aisladas. Para Packer y colaboradores se debe instituir sólo en los casos de bajo riesgo (resección quirúrgica completa en mayores de 3 años), complementado con quimioterapia a base de nitrosoureas, vincristina y cisplatino por 48 semanas. 10 La gran ventaja de este abordaje ha sido la significativa disminución de la

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

neurotoxicidad. La radioterapia acompañada de quimioterapia ha mostrado controlar la enfermedad del paciente en 80% y podría disminuir la severidad de las secuelas neurocognitivas.

En pacientes que presentan riesgo alto, la adición de quimioterapia ha aumentado la duración de la supervivencia libre de enfermedad. Algunos estudios muestran que aproximadamente 50 a 60% de estos pacientes logrará controlar la enfermedad a largo plazo. Éstos son pacientes que en el momento del diagnóstico tienen tumores extensos localmente y con frecuencia no resecables en la fosa posterior, extensión hacia el tronco del encéfalo al diagnóstico, enfermedad metastásica no contigua dentro o fuera del sistema nervioso central o una combinación de los tres. La quimioterapia adyuvante ha mejorado la supervivencia libre de progresión para pacientes con estos parámetros de "riesgo pobre".³ Estos pacientes deben ser considerados para tratamientos de quimioterapia muy intensos seguidos de terapia ablativa con sostén de células progenitoras, alcanzándose a rescatar menos de la mitad de estos niños. También en estos pacientes parecería que otra alternativa viable son los esquemas de fase II. Otras opciones consisten en la aplicación de nuevos agentes sistémicos o agregar quimioterapia intratecal.

Algunos pacientes menores de tres años de edad con Meduloblastoma recientemente diagnosticado responderán, al menos temporalmente, a la quimioterapia. Algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedad posoperatoria residual mínima, pueden tener una respuesta duradera. Los niños tratados con quimioterapia solamente podrían tener mejores resultados neurocognitivos que aquellos tratados con radioterapia, con o sin quimioterapia. La modalidad de radioterapia en este grupo debe ser preferentemente conformacional y dirigida exclusivamente al lecho tumoral. Sin embargo, con esta última modalidad puede haber deficiencia neurológica previa a la iniciación de la terapia; en algunos casos se ha notado daño neurológico progresivo.

Por esta razón se deberá hacer un esfuerzo especial para que los pacientes menores de tres años de edad ingresen a estudios que usan quimioterapia para postergar, modificar o evitar la necesidad de usar radioterapia. Con algo de éxito se ha usado quimioterapia en dosis elevadas con rescate de células progenitoras autólogas. En

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

nuestra experiencia hemos podido rescatar a un número limitado de estos niños con este procedimiento. En algunos casos va seguido de radioterapia focal en niños pequeños con enfermedad recurrente localizada, en quienes ha fallado la quimioterapia primaria. En años recientes toda la morbilidad en pacientes menores de 3 años se ha podido abatir con la radioterapia conformacional. La recurrencia de los tumores cerebrales infantiles no es poco común y puede suceder muchos años después del tratamiento inicial. La enfermedad puede recurrir en el sitio del tumor primario o en sitios no contiguos del sistema nervioso central. La recaída sistémica es poco común, pero ocurre. En el momento de la recurrencia, lo indicado para todos los tumores malignos y a veces para lesiones más benignas (diferenciado), es una evaluación completa de la extensión de la recurrencia. Puede ser necesaria una biopsia o una resección para confirmar la recaída, ya que un tumor secundario o la necrosis del cerebro relacionada con el tratamiento pueden no distinguirse clínicamente de una recurrencia del tumor. 9 La necesidad de intervención quirúrgica deberá individualizarse con base en el tipo del tumor inicial, la duración entre el tratamiento inicial y la reaparición de la lesión y el cuadro clínico. Los pacientes con meduloblastoma que recurren después de recibir radioterapia sola deben ser considerados para el tratamiento con agentes activos conocidos, los cuales incluyen vincristina, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino, lomustina y Etopósido; aunque se ve una respuesta en más de 50% de los pacientes, el control de la enfermedad a largo plazo es poco común. Debido a la alta morbilidad ocasionada por la radioterapia en menores de tres años, la cirugía continúa siendo la base para mejorar el pronóstico seguida de la quimioterapia. 7

Sin embargo sólo el manejo multidisciplinario permitirá que la supervivencia del niño con cáncer mejore cada día.

ANTECEDENTES

Desde el comienzo de la década de los 80 el Children's Cancer Group (CCG) y el Pediatric Oncology Group (POG) utilizan el método de estadificación de Chang en donde T1-2 tienen mejor supervivencia que T3-4 (82 vs 46%) y que M2-4. *Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastoma. Radiology 1969;93:1351-1359.* En la estrategia terapéutica de los meduloblastomas se ensayó diferentes protocolos con drogas oncológicas como complemento de la cirugía y de la radioterapia y desde la fecha se enfatiza en la necesidad del manejo multidisciplinario pues el tratamiento del meduloblastoma consiste en la máxima resección quirúrgica, radioterapia craneoespinal y quimioterapia sin embargo, la indicación de ésta es controvertida en los pacientes menores de 3 años de edad, puesto que en estas edades tiene una alta incidencia de secuelas tardías. Diversos grupos han realizado diferentes protocolos de quimioterapia, siendo la principal limitación de estos tratamientos la de alcanzar niveles farmacológicos adecuados en líquido cefalorraquídeo (LCR) para garantizar su eficacia antitumoral a las dosis empleadas habitualmente, limitadas por su toxicidad fundamentalmente hematológica.

Para el tratamiento del MB se han probado diferentes protocolos con combinaciones de fármacos antineoplásicos como complemento de la cirugía y de la radioterapia. El tratamiento del meduloblastoma consiste en la máxima resección quirúrgica, radioterapia craneoespinal y quimioterapia.

El tratamiento convencional consiste en Cirugía radical seguida de RT sobre fosa posterior (55 Gy) y médula espinal (36Gy). *Kovnar E, Ke Ilie S Horowitz M. Preirradiation cisplatin and etoposido in the treatment of high-risk medulloblastomas and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a phase II study. J Clin Oncol 1990; 8: 330-336.* Pero a pesar de este tratamiento a los 5 años han recaído un 40-50% de los casos .

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigáñez

La QT neo-adyuvante y adyuvante puede ser útil en pacientes de alto riesgo de recaída (tumor residual post-cirugía, PNET supratentoriales y estadios M1-4) por lo que la mayoría de autores recomiendan incluir la QT adyuvante como una parte del tratamiento estándar de estos tumores, en cambio esta QT adyuvante no ha demostrado beneficio en los tumores localizados en cerebelo y que pueden ser resecados en su totalidad . *Gil M, Montes A, Zurita Z, et al. High Dose Chemotherapy with autologous stem-cell rescue for adult patients with recurrent medulloblastoma. Pro ASCO 2000, abs 638*

Fouladi M, Chintagumpala M, Laningham FH, Ashley D, Kellie SJ, Langston JW, et al. White matter lesions detected by magnetic resonance imaging after radiotherapy and high-dose chemotherapy in children with medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. J Clin Oncol. 2004; 22:4551-60

Sin embargo, una de las principales limitaciones del tratamiento del MB, al igual que el de otros tumores del SNC, es alcanzar niveles farmacológicos adecuados en líquido cefalorraquídeo (LCR) para garantizar el efecto antitumoral de los agentes antineoplásicos a las dosis empleadas habitualmente, limitadas por su toxicidad, fundamentalmente hematológica.

En cuanto a las combinaciones PCV ha reportado un 62% de respuestas, MOPP 45%, CDDP + VP-16 72% (18/25) y el régimen de Packer (CDDP+CCNU+VCR) 100 % con una remisión de 18 meses. *Allen J, Walker R, Luks E, et al. Carboplatin in recurrent childhood brain tumors. J Clin Oncol 1987; 5: 459-463.*

Pero en cualquier caso, ningún régimen produce largas remisiones en un grupo significativo de pacientes. Por este motivo, estudios recientes han evaluado la utilidad de las altas dosis de quimioterapia (HDQ) con rescate de progenitores hematopoyéticos (CPH), como consolidación tras un tratamiento que deje enfermedad mínima residual , los más relevantes son:

La serie de Dunkel del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) sobre 23 pacientes (9 >18años) con una edad mediana 13 (2-44) administró carboplatino (CBDCA) + Tiotepa (TT) 300mg/m² + Etoposido(VP-16) 250mg/m² x 3d. Se registraron 3 muertes tóxicas (13%) y un 30% de SLE a los 4,5 años . *Dunkel I, Boyet*

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

JM, Yates A, et al. High dose carboplatin, thiotepa and etoposido with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. J Clin Oncol 1997; 15: 1814-1823.

La serie de Mason también del MSKCC sobre 37 niños (edad media 30m), en este caso como consolidación tras cirugía y tras una 1ª línea de QT: CDDP + VCR + CFM + VP-16. La QT en altas dosis también fue con CBDCA + TT + VP-16. RT solo sí hay residual. Registraron 3 muertes por toxicidad . (8%) y 25% de SLE y 40% de SG a 3 años . *Mason W, Gravas A, Halpern S. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. J Clin Oncol 1998;16: 210-221*

La serie de Graham, Duke sobre 18 pacientes (edad media 12) en recaída (12 diseminada) tratados con CFM 1500mg/m²x4+L-PAM 25-60mg/m²x3 como único tratamiento de la recidiva. Registraron 1 muerte por toxicidad (5%) y 4 pacientes (22%) libres de enfermedad a 3 años.

Graham M, Herndon J, Casey Jr, et al. High dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. J Clin Oncol 1997; 15: 1814-1823.

En el ICO (Instituto Catalan de Oncología) 5 casos de adultos con recaída tras cirugía y RT, con un ILE de 29 meses con metástasis óseas y uno con recaída local y en meninge. Tratados primero con QT estándar, 3 con el régimen de Packer (CDDP + CCNU (lomustina)+VCR) y dos casos CDDP+CFM+VCR.

En todos se documentó respuesta (2 completas y 3 parciales) y se les administró CBDCA(Carboplatino)+CFM+VP-16 en altas dosis. No hubo muertes tóxicas y tras un seguimiento medio de 18 meses , existen 3 pacientes con remisión completa y dos pacientes que han fallecido por recaída cerebelosa .

También se ha descrito como alternativa terapéutica el trasplante de células hematopoyéticas de tipo Autólogo en este tipo de paciente con quimioterapia a altas dosis con radioterapia , puede modificar el curso de la enfermedad en meduloblastoma recurrente . *Gil M, Montes A, Zurita Z, et al. High Dose Chemotherapy with autologous*

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

stem-cell rescue for adult patients with recurrent medulloblastoma. Pro ASCO 2000, abs 638.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia actual de Meduloblastoma en niños y el diagnóstico en etapas avanzadas, influye en un mal pronóstico; a pesar de que el mejor tratamiento disponible es la cirugía muchas veces es necesario realizar terapia integral en la que se incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia por lo que en contraste a esta situación se ha constituido en un problema el decidir el tratamiento adecuado en estos niños por lo que es necesario ver los resultados del tratamiento que estamos realizando en estos pacientes en nuestro hospital con la intención de mejora de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo?

JUSTIFICACIÓN

El Meduloblastoma constituye el tumor cerebral maligno más frecuente en la población pediátrica y su tratamiento continúa siendo un reto. La búsqueda de esquemas que mejoren las tasas de curación sin incrementar las secuelas es uno de los objetivos más importantes de del tratamiento de este y otros tumores del SNC

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los resultados del protocolo de tratamiento empleado en el HIM para pacientes pediátricos con meduloblastoma estratificado de acuerdo al riesgo

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar la toxicidad al esquema de quimioterapia empleando el los factores de mortalidad asociados al protocolo de tratamiento de acuerdo a los criterios del National Cancer Institute (versión 4.0)
- Determinar las causas de falla a tratamiento y causas de muerte
- Calcular las tasas de supervivencia global y libre de evento
- Identificar los factores de riesgo asociados a recaída.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva

MUESTRA

Se tomó una muestra de 53 pacientes con diagnóstico de Meduloblastoma co criterios de inclusión y exclusión determinados

Población objetivo: Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma tratados en el Hospital Infantil de México de enero de 2002 a diciembre de 2012

Criterios de inclusión:

- Edad: 0 A 18 AÑOS
- Diagnóstico confirmado histológicamente
- Estudio de imagen pre y postoperatorio
- Ningún tratamiento previo al ingreso al HIM

Criterios de exclusión:

- Expedientes clínico con información insuficiente o expediente ilocalizable
- Abandono del tratamiento antes de radioterapia

Procedimientos

- Recolección de datos en hoja de cálculo de SPSS

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo

Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

- Información a obtener de cada expediente: edad, al Diagnóstico, estadio Chang, LCR al Dx, metástasis, grupo de riesgo asignado, Medicamentos de QT empleados, Dosis de QT, número de ciclos administrados (pre y post radiación), toxicidad en cada ciclo, respuesta a QT preirradiación, Dosis de RT, campos radiados, recaída, muerte, causa de defunción.
- Revisión de estudios de imagen preoperatorios, postoperatorios y de seguimiento
- Medición del tumor al Dx y en estudios subsecuentes

VARIABLES DE ESTUDIO

- Edad del niño: este dato se obtuvo mediante la historia clínica el cual fue registrado en meses o años y meses.
- Diagnóstico de ingreso
- Antecedentes familiares de CA
- Estudio inicial de Imagen
- Fecha de cirugía
- % de resección
- Tamaño residual
- Variedad histológica
- LCR
- RM espinal
- Riesgo
- Estadio Chang
- Quimioterapia
- Complicaciones(post QT)
- Radioterapia
- Vigilancia
- Tiempo de tratamiento
- Fallecimiento durante el tratamiento

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo

Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

- Causa de muerte
- Edad de muerte
- Recaída

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición
Edad del niño	Número de años o meses cumplidos	Continua	Meses, años y meses
Diagnóstico de ingreso	Diagnostico principal o motivo de la hospitalización	Cualitativa nominal	Causa de ingreso
Antecedentes familiares de cáncer	Variable familiar	Cuantitativa discontinua	Antecedente familiar
Estudio inicial de Imagen	Variable imagenológica	Cuantitativa	Localización tumoral
Fecha de cirugía	Variable en tiempo	Cuantitativa	Determinada por calendario
% de resección	Variable quirúrgica	Cualitativa	Cantidad de resección
Tamaño residual	Variable quirúrgica	Cuantitativa	Cantidad determinada imagenología
Variedad histológica	Variable anatomopatológica	Cualitativa	determinada por Patología
LCR	Variable Bioquímica	Cuantitativa	Determinada por patología

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo

Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

Riesgo	Variable pronóstica	Cuantitativa	Determinada por factores de riesgo
Estadio Chang	Variable Pronostica	Cuantitativa	Determinada estadiaje
Quimioterapia	Variable Farmacológica	Cuantitativa	De acuerdo a esquema de protocolo
Complicaciones(post QT)	Variable Farmacológica	Cuantitativa	De acuerdo a esquema de protocolo
Radioterapia	Variable Radiológica	Cuantitativa	De acuerdo a Gy
Vigilancia	Variable química	Cuantitativa	De acuerdo a parámetros normales
Tiempo de tratamiento	Número de años o meses	Continua	Meses, años y meses
Fallecimiento durante el tratamiento	Diagnostico principal o motivo de fallecimiento	Cualitativa nominal	Causa
Causa de muerte	Diagnostico principal o motivo de fallecimiento	Cualitativa nominal	Causa
Edad de muerte	Número de años o meses cumplidos	Continua	Meses, años y meses
Recaída	Diagnostico principal o motivo de fallecimiento	Cualitativa nominal	Causa

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

Plan de Análisis

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias, medianas y rangos.

Análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier

Protocolo de tratamiento

Los pacientes de riesgo estándar recibieron radioterapia postoperatoria y 4 ciclos de quimioterapia con Carboplatino (CBP) y Etopósido (VP16), mientras que los de alto riesgo fueron tratados con Quimioterapia preirradiación con CBP, VP16, Ciclofosfamida (CFM) por 2 a 4 ciclos cuando el tamaño del tumor residual era mayor de 3 cm, radioterapia y quimioterapia adyuvante con el mismo esquema por un total de 9 a 12 ciclos.

RESULTADOS

De un total de 220 tumores del SNC tratados en el periodo de 10 años estudiado, identificamos 53 casos (24%), con diagnóstico de Meduloblastoma, de los cuales 39 fueron de Alto Riesgo (75%) y 14 de Riesgo estándar (25%).

De ellos, 31 (58%) fueron de sexo masculino y 22 (42%) de sexo femenino (Relación M:F = 1.4:1). La mediana de edad fue 5 años, con media de 6 años (rango 0.1 a 13).

Con respecto a la histología, 27 (51%), fueron desmoplásico 23 (43%) clásicos.

Identificamos síndromes genéticos hereditarios asociados al desarrollo del tumores del SNC en 8 casos (15%) (Síndrome de Li fraumeni)

La tabla 1 describe las características generales de estos 53 pacientes.

Los estudios de imagen realizados al diagnóstico fueron sólo tomografía en 41(77%), Resonancia Magnética en 2(4%) y ambos en 10(19%)

El tratamiento primario fue cirugía en todos los casos y quimioterapia en 43 (81%) y radioterapia en 41 (77%)

La extensión de la resección con base en criterio quirúrgico fue 95-100% en 30 (56%)

En un caso la resección inicial fue completa después de dos intentos quirúrgicos.

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

Y con base en estudios de imagen el tamaño del residual fue más de 1.5 cm en 34 pacientes (64%)

Los pacientes de riesgo estándar recibieron radioterapia postoperatoria y 4 ciclos de quimioterapia con Carboplatino (CBP) y Etopósido (VP16), mientras que los de alto riesgo fueron tratados con Quimioterapia preirradiación cuando el tamaño del tumor residual era mayor de 3 cm, radioterapia y quimioterapia adyuvante con CBP, VP16, Ciclofosfamida (CFM).

De los 43 casos que recibieron quimioterapia prerradiación, ninguno falleció por toxicidad a quimioterapia antes de la cirugía.

La respuesta a quimioterapia preirradiación se evaluó radiológicamente y en todos los casos y se obtuvo respuesta completa en 33 (62%), y parcial en 10 (19%)

Cuarenta y un (77%) pacientes recibieron radioterapia a cráneo y neuroeje y dosis de 54 Gy (68%) . En 12 (23%) pacientes no se administró RT debido a complicaciones , abandono de tratamiento

Hubo 4 (6%) abandonos, a los 1, 3,6, y 12 meses de iniciado el tratamiento, de éstos, 1 se encontraban en remisión , 2 ocurrieron después de recaída. Un paciente abandonó tratamiento antes de tratamiento con quimioterapia y radioterapia

Todos los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante con el mismo esquema. Excepto los que fallecieron antes por complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico, incluyendo causas infecciosas 6(11%), hemorrágicas 4 (8%) y neurológicas (muerte cerebral) un caso (2%).

De los 33 (62%) pacientes en los que se logró remisión completa, 4 (6%) tuvieron recaída (3 en sitio primario y 1 presentaron metástasis cerebrales). Después de la recaída, el tratamiento fue resección y un caso se sometió a trasplante de Médula Ósea Autólogo , entrando en vigilancia

Hubo 10 (19%) defunciones, de las cuales 3 (6%) ocurrieron en pacientes catalogados como de Riesgo Estándar y 7 (13%) como de Alto Riesgo.

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

De las defunciones que ocurrieron en el grupo de pacientes de riesgo estãndar 2 (4%) fueron debidas a progresi3n de la enfermedad, 1 (2%), muerte fue secundaria a toxicidad por quimioterapia, en el grupo de pacientes de alto riesgo 5 (9%) fueron debidas a progresi3n de la enfermedad, 2 (4%) muerte fue secundaria a toxicidad por quimioterapia.

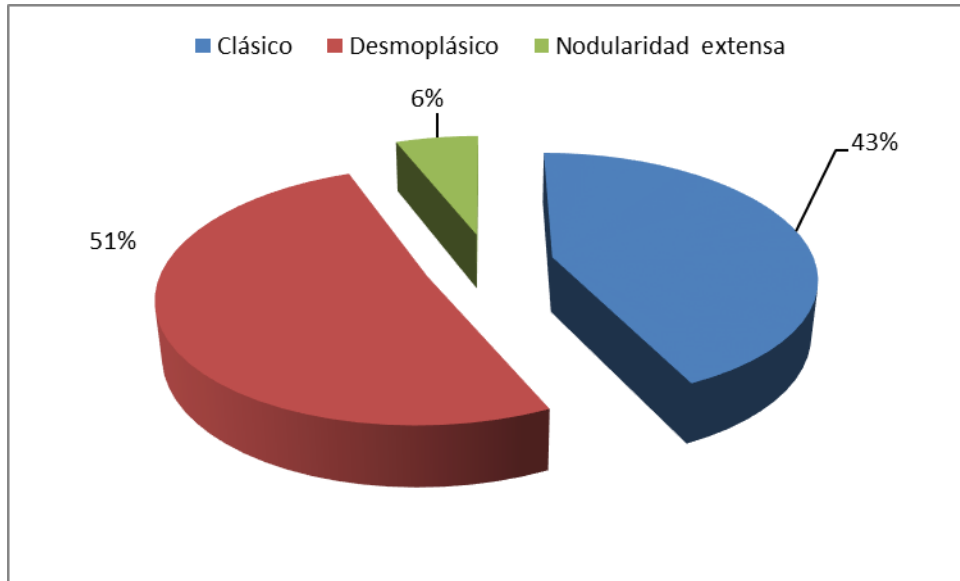
La SG para todo el grupo de 53 pacientes fue de 66%, con SG de 79% para los casos de riesgo estãndar y de 61% para los pacientes de Alto Riesgo, considerando como muertes a los pacientes que abandonaron.

Tabla 1: Características de los pacientes

EDAD		
< 3 Años	15	28%
4-8 años	23	43%
9-12 años	14	27%
> 12 años	1	2%
	53	100%
SEXO		
Femenino	22	42%
Masculino	31	58%
	53	100%
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER		
Si	8	15%
No	45	85%
	53	100%

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

Gráfico 1: Variedad Histológica



Fuente: ELABORACIÓN PROPIA

DISCUSIÓN

El meduloblastoma es una neoplasia maligna de comportamiento biológico heterogéneo, cuando se presenta en pacientes mayores de 3 años, en quienes es posible la resección total o subtotal y en ausencia de metástasis, es posible alcanzar tasas de supervivencia superiores al 70%. En contraste, en los pacientes menores de 3 años, particularmente los lactantes menores de un año, con grandes residuales o la presencia de metástasis meníngeas o medulares, las posibilidades de supervivencia a largo plazo son menores del 40%. El análisis molecular de estos tumores ha permitido la identificación de grupos que se correlacionan con características clínicas e histopatológicas.

En países como México donde la estratificación basada en el perfil molecular no es una realidad, es necesario basar la estratificación en las características clínicas, de imagen e histológicas para la identificación de grupos con pronósticos diferentes.

Nuestros resultados demuestran que la estratificación de riesgo basada en la edad, tamaño del residual y presencia de metástasis pueden ser suficientes para identificar a aquellos pacientes que pueden ser tratados con una terapia más corta y menos intensa.

El protocolo utilizado permitió obtener una Supervivencia Global de 66% para todo el grupo, con 79% para los casos de riesgo estándar y 61% para los de alto riesgo lo cual es comparable con los resultados del Children's Oncology Group, que reporta 60% de supervivencia global a 5 años para los casos de alto riesgo.

Es de resaltar que 3 de los pacientes con riesgo estándar fallecieron por complicaciones infecciosas, a pesar del empleo de una terapia menos intensa que la de la mayoría de los esquemas utilizados internacionalmente; es difícil considerar mayor reducción de la intensidad del tratamiento sin comprometer la supervivencia, por lo que el enfoque para mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes deberá ser mejor terapia de soporte.

CONCLUSIONES

- 1) El mayor número de pacientes con meduloblastoma corresponde a casos de alto riesgo
- 2) El esquema de quimioterapia empleado tiene una toxicidad aceptable, a pesar de que las complicaciones infecciosas son la principal causa de muerte.
- 3) La causa de muerte más frecuente en nuestro hospital son los procesos infecciosos relacionados con mielosupresión y en segundo lugar las complicaciones perioperatorias
- 4) Aun tenemos un 6% de abandonos, la mayoría de los cuales ocurren después de recaída.

Limitación de estudio

La primera limitante de este estudio es que se trata de un análisis retrospectivo y nos encontramos con varios expedientes incompletos, que generan sesgo en los resultados.

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo
Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

Cronograma de actividades

Actividad	Noviembre-2014	Enero-2015	Febrero-2015	Marzo-2015	Abril-2015	mayo-2015	Junio-2015
Recolección de la muestra							
Recepción de información e ingreso de datos							
Análisis de la información							
Elaboración del informe final							

Referencia Bibliogrãfica

1. Martinez L. Meduloblastoma pediãtrico, revisi3n y puesta al dĩa. Radiologĩa. 2011;53(2):134-145
2. Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Blaney SM, Helman LJ. Principles and Practice of Pediatric Oncology 2011;772-91
3. Luna R, Niembro-Zũñiga AM, Zarco A, Olaya A, Cãrdenas R, Rueda F, et al. Meduloblastoma en pediatria. Pron3stico y tratamiento en la actualidad. Gac M3d M3x 2007; 143: 415- 20
4. Linet, MS; Gridley, G; Cnattingius, S; et all: Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). Cancer Causes Control 7: 437-448, 1996.
5. Muõoz-Tagle JM, Cruz-Morales J, Sãnchez-Rodrĩguez G, Guerrero-Guerrero A, Muõoz-Bellizzia JA, Alejo-Hernãndez J. Experiencia en el manejo de meduloblastomas en el servicio de neurocirugia pediãtrica del Hospita General del Centro M3dico Nacional La Raza. Arch Neurocien (Mex) 2005;10 :150-155
6. Walker R, Allen J. Cisplatin in the treatment of recurrent chilhood primary brain tumors. J Clin Oncol 1988; 6: 62-66
7. Cohen B, Packer RJ. Chemotherapy for medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. J Neuro-Oncology 1996; 29: 55-68.
8. Suãrez JC, Viano JC, Herrera E. Pasado, presente y futuro en el tratamiento del meduloblastoma. *Rev Argent Neuroc* 2008, 22: 187-91
9. Allen J, Walker R, Luks E, et al. Carboplatin in recurrent childhood brain tumors. J Clin Oncol 1987; 5: 459-463.
10. Garcia-Armengol R, Guill3n-Quesada A, Costa-Clarã JM. Meduloblastoma: una presentaci3n infrecuente en la recurrencia local. Neurocirugia 2011;22: 453-456
11. Kovnar E, Ke Ilie S Horowitz M. Preirradiation cisplatin and etoposido in the treatment of high-risk medulloblastomas and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a phase II study. J Clin Oncol 1990; 8: 330-336.

Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una terapia dirigida a riesgo

Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

12. Dunkel I, Boyet JM, Yates A, et al. High dose carboplatin, thiotepa and etoposido with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1814-1823.
13. Benito Bernal A, Villa Alcázar M, Díaz Pérez MA, Madero López A. Medulloblastoma cerebeloso de alto riesgo: Utilización de altas dosis de quimioterapia. *An Esp Pediatr* 1997;47:647-650.
14. Gil M, Montes A, Zurita Z, et al. High Dose Chemotherapy with autologous stem-cell rescue for adult patients with recurrent medulloblastoma. Pro ASCO 2000, abs 638
15. Maleci A, Cervoni L, Delfi R. Medulloblastoma in children and adults; a comparative study. *Act Neurochildr* 1992; 19: 62-7.
16. Anne G, Osborn. *Neurorradiología diagnóstica*, Harcourt Brace 1998;10: 142-50
17. Bouffet E. Medulloblastoma in infants: the critical issues of the dilemma. *Curr Oncology*. 2010; 17:2-3.
18. Panigrahy A, Nelson MD, Blüml S. Magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology: clinical and research applications. *Pediatr Radiol*. 2010; 40:3-30.
19. Moreno-Torres A, Martínez-Pérez I, Baquero M, Campistol J, Capdevilla A, Arús C, et al. Taurine detection by proton magnetic resonance spectroscopy in medulloblastoma: contribution to noninvasive differential diagnosis with cerebellar astrocytoma. *Neurosurgery*. 2004; 55:824-9.
20. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, et al.: Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 29 (11): 1424-30, 2011

ANEXOS

**Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una
terapia dirigida a riesgo**
Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA,
EMPLEANDO UNA TERAPIA DIRIGIDA A RIESGO**

Nombre: _____

Registro: _____

Edad al diagnóstico: _____

Sexo: _____

Antecedentes familiares de CA	Si NO Cuál?
Estudio inicial de Imagen	TAC RM AMBOS
Fecha de cirugía	
% de resección	Quirúrgica Radiográfica
Tamaño residual	
Variedad histológica	
LCR	Positivo Negativo
RM espinal	Meníngea Subaracnoidea Medular Supratentorial
Metástasis extraneuronales	MO Hueso
Riesgo	Alto C/ Mets S/Mets Estandar

**Resultados del tratamiento de pacientes con Meduloblastoma, empleando una
terapia dirigida a riesgo**

Dra. Patricia Indhira Parra Nigãñez

Estadio Chang	
Quimioterapia Medicamentos	Ciclos Esquema
Complicaciones (post QT)	Infecciosas hemorrágicas
Radioterapia	Sesiones: Gy:
Vigilancia	
Tiempo de tratamiento	
Fallecimiento durante el tratamiento Causa de muerte	
Edad de muerte	
Recaída Sitio Fecha Tratamiento	