



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina



División de Estudios de Posgrado
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría

Para obtener el grado de Especialidad en Oncología Pediátrica

**Lag time en el diagnóstico con relación a la histología en pacientes con
Meduloblastoma atendidos en el Hospital de Pediatría CMN SXXI**

Tesista

Cyntia Aide Gallardo Martínez

Residente de Oncología Pediátrica

mauve00@hotmail.com

Celular: 044 55 4450 0558

Tutor

Enrique López Aguilar

Oncólogo Pediatra Adscrito al HP CMN SXXI

onco_lab@yahoo.com.mx 5627690 ext. 22500

Ciudad de México, Agosto 2016



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.

INDICE

Resumen	3
Antecedentes	4
Justificación	11
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación	13
Hipótesis	13
Objetivos	14
Material y Métodos	15
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	17
Análisis estadístico	18
Variables	19
Recursos humanos	21
Aspectos éticos	22
Hoja de recolección de datos	23
Anexo	24
Bibliografía	26
Cronograma de actividades	28

RESUMEN

INTRODUCCION

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más frecuentes y los segundos más frecuentes tras las leucemias. El meduloblastoma es el tumor más frecuente del sistema nervioso central. El retraso en el diagnóstico de tumores del SNC se asocia a mayor morbilidad, así como a la presencia de déficit neurológicos irreversibles (principalmente, pérdida visual y endocrinopatías) y cognitivos en el futuro. Se debe tener en cuenta que las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas.

OBJETIVO

Determinar la asociación entre el tiempo de diagnóstico y los subtipos histológicos de Meduloblastoma

MATERIAL Y METODOS

Se revisarán los expedientes clínicos de todos los pacientes con meduloblastoma diagnosticados y manejados de enero del 2000 a diciembre del 2015 por el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI registrando edad al momento del diagnóstico, la fecha de inicio de síntomas, fecha de diagnóstico, síntomas, estadio clínico-patológico de acuerdo a la clasificación de la OMS, histología.

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, analítico, retrospectivo, retrolectivo

ANALISIS ESTADISTICO

Para variables cuantitativas continuas: medida de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar, mínimos, máximos). Para variables cualitativas: Frecuencias simples

ANTECEDENTES

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son las neoplasias sólidas más frecuentes en la infancia y ocupan el segundo lugar del cáncer pediátrico tras las leucemias(1). Alrededor de 30 000 a 40 000 niños en todo el mundo desarrollan tumores cerebrales cada año (2). Los tumores cerebrales son la causa mas frecuente de muerte relacionada al cáncer en niños, y el meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente (3).

El meduloblastoma se presenta más frecuente en hombres (relación 1.5:1) y generalmente en menores de 10 años (4). Esta patología se describió como un glioma cerebelar hasta que Bailey y Cushing lo llamaron meduloblastoma en 1925. Actualmente se incluye en el grupo de los tumores embrionarios (grado IV) de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5). Se trata de un tumor embrionario que se origina de las células primitivas o pluripotenciales halladas en la zona germinativa del velum medular posterior. Estas células migran hacia arriba y hacia los lados formando la capa granular externa de los hemisferios cerebelares (6). El meduloblastoma puede desarrollarse en cualquier punto de la ruta de migración, medial o lateralmente (7).

Anatómicamente el meduloblastoma nace de la línea media del vermis, la localización más frecuente, y crece hacia el IV ventrículo. La localización hemisférica es más frecuente en niños mayores y adultos. Las variaciones en la localización se pueden explicar por los diferentes orígenes celulares del meduloblastoma, por los diferentes sitios de células progenitoras y las vías de

señalización celular que controlan su desarrollo. Además, la migración inicial de células inicia desde el velo medular posterior hacia una localización superior, cerca de la línea media, dando origen a los tumores localizados en el vermis. Más tarde en el desarrollo, las células migran lateralmente por lo que en pacientes mayores aparece en los hemisferios. Localizaciones menos frecuentes incluyen IV ventrículo (3%) y compartimento supratentorial (2%).

Las manifestaciones clínicas dependen de la edad del pacientes y la extensión de la enfermedad, local o diseminada, generalmente la evolución es de menos de tres meses reflejando el agresivo comportamiento biológico del tumor. Los datos clínicos incluyen cefalea, vomito, papiledema, irritabilidad, diplopía, nistagmo, macrocefalia relacionada a hidrocefalia por obstrucción del flujo de LCR.

Los datos clínicos están relacionados con la localización en el vermix resultando en ataxia, acompañada frecuentemente de espasticidad e inestabilidad para la marcha. En pacientes pediátricos el principal síntoma es la cefalea, que empeora en posición supina e inicia por las mañanas y mejora posterior al vomito. La presión ejercida por la hidrocefalia sobre la parte posterior del tallo cerebral resulta en síndrome de Parinaud, con parálisis de la visión vertical y pupilas reactivas a la acomodación, pero no a la luz. La parálisis del nervio abducens es común y resulta de la compresión de los núcleos expuestos del VI par craneal junto con el margen anterior del IV ventrículo.

Las manifestaciones de la enfermedad diseminada se relacionan con localización de las metástasis e incluyen signos y síntomas de compresión espinal o convulsiones cuando se disemina a los hemisferios.

En la imagen de tomografía computarizada tiene una apariencia hiperatenuada debido a su alta celularidad. La tomografía inicial muestra las complicaciones del tumor incluido el grado de hidrocefalia secundario a la obstrucción y signos de hipertensión intracraneal. En la imagen de resonancia magnética se muestra hipointenso en T1 e hipo e isointenso en T2. Es un tumor predominantemente homogéneo, con escaso componente necrótico, hemorrágico o calcificado. La infiltración al tallo cerebral es común (33% de 144 casos publicados por Park et al) y complica la resección completa del tumor.

La OMS define tres grupos histológicos de meduloblastoma: subtipo clásico; desmoplásico/nodular y células grandes/anaplásico. El meduloblastoma clásico es el subtipo más común (66%) y está compuesto por capas de células densamente empaquetadas pequeñas, redondas y azules, con alta relación núcleo: citoplasma, figuras mitóticas y apoptóticas. El meduloblastoma desmoplásico/nodular (15%) también contiene células pequeñas, redondas y azules con zonas libres de reticulina (islas pálidas) con estroma rico en reticulina, positivo para sinaptofisina lo que indica diferenciación neuronal. El meduloblastoma anaplásico (15%) se caracteriza por pleomorfismo nuclear, moldeamiento nuclear; la variante de células grandes (2-4%) presenta una población monótona de células grandes con nucléolos prominentes. Ambos subtipos caracterizados por alta proliferación, apoptosis abundantes y mal

De especial importancia es la histología anaplásica la cual exhibe características particulares como el aumento de tamaño nuclear, pleomorfismo celular, mitosis numerosas y los cuerpos apoptóticos.

Desde hace años, las clasificaciones del meduloblastoma se han basado en la histopatología, sin embargo, con las recientes técnicas para monitorear la transcripción a lo largo del genoma múltiples grupos han iniciado subclasificaciones del meduloblastoma en base a las diferencias en la transcripción de genes.

En la conferencia realizada en Boston, Massachusetts, miembros de diferentes laboratorios publicaron cuatro principales subgrupos moleculares de meduloblastoma. El subgrupo Wnt es reconocido por su excelente pronóstico con sobrevividas que superan el 90%. Son pacientes en su mayoría masculinos, ocurre en todos los grupos de edad, raro en lactantes, caracterizado por la monosomía del 6, tinción positiva para beta catenina y mutación del CTNNB1. La histología mas frecuente es la de células grandes y anaplásica.

El subgrupo del Shh nombrado así por la vía de señalización del Sonic Hedgehog, la cual se cree esta al origen de la neoplasia. Los individuos presentan mutaciones germinales en el receptor PTCH y tienen síndrome de Gorlin. Igualmente, los individuos tienen mutaciones germinales del inhibidor SUFU que predispone al meduloblastoma. Generalmente, son pacientes lactantes o adultos, distribución 1:1 en el género, histología nodular o desmoplásica; el pronóstico intermedio.

El subgrupo molecular 3 es en su mayoría de histología clásica. El estándar de oro para el diagnóstico es la amplificación del MYC y alteraciones en la vía de los receptores GABAérgicos. Es un tumor más frecuente en hombres, lactantes y escolares, raramente se observa en adultos. La diseminación al diagnóstico es el principal factor de mal pronóstico.

El subgrupo molecular 4 es más frecuente en los escolares, predominantemente en los hombres, las histologías más comunes son la clásica y de células grandes, se caracteriza por la amplificación del NMYC y se ha relacionado con la vía de los receptores glutaminérgicos.

La presentación clínica de los tumores cerebrales en pediatría es muy heterogénea. En una revisión sistemática reciente en relación con las manifestaciones de tumores del SNC en niños, Wilne y Cols (1) analizaron 74 artículos, identificando hasta un total de 56 signos y síntomas al diagnósticos. Esta amplia variabilidad clínica va a depender de la edad, la localización y la biología tumoral. Así, en los tumores intracraneales, la clínica más frecuente fue: cefalea (33%), náuseas y vómitos (32%), anormalidades de la marcha o coordinación (27%) y edema de papila (13%),; mientras que en subgrupo de los menores de 4 años fue: macrocefalia (41%), náusea y vómitos (30%), irritabilidad (24%), letargia (21%) y ataxia (19%).

Los signos y síntomas secundarios al aumento de la presión intracraneal (HTIC) están presentes en un 40% de todos los tumores intracraneales. Sin embargo, la tríada clásica de cefalea, vómitos y papiledema se presente en menos de un tercio

de los casos. Se debe tener en cuenta que las manifestaciones de HTIC pueden ser inespecíficas en el paciente pediátrico, encontrando diferencias en función de la edad. En lactantes y niños pequeños puede manifestarse como: macrocefalia, dehiscencia de suturas, fontanela a tensión, tortícolis, pérdida de hitos del desarrollo, irritabilidad, pérdida de peso o anorexia. En niños mayores, se manifiesta principalmente como náuseas, vómitos y papiledema, así como disminución en el rendimiento escolar, fatiga o cambios en la personalidad.

En relación con esta variabilidad e inespecificidad clínica, Ansel y cols (2) han descrito los motivos de consulta en atención primaria, desde el nacimiento hasta el diagnóstico del tumor del SNC, en una serie de pacientes británicos, comprándola con un grupo control. En sus resultados, describen como los casos consultan 2.29 veces más por un signo o síntoma sugestivo de tumor del SNC. Y si los casos presentan más de un signo o síntoma sugestivo, llegan a consultar 7.01 veces más que los controles. De esta forma, destaca la importancia de la sospecha diagnóstica ante la asociación de 2 o más signos y síntomas.

El retraso en el diagnóstico de tumores del SNC se asocia a mayor morbilidad, así como a la presencia de déficit neurológicos irreversibles (principalmente, pérdida visual y endocrinopatías) y cognitivos en el futuro.

El meduloblastoma, uno de los tumores cerebrales más comunes tiene una supervivencia a 10 años del 50% y la mayoría de los sobrevivientes tiene secuelas neurológicas y cognitivas. El tiempo de diagnóstico de los tumores de sistema nervioso central es uno de los más largos en las neoplasias infantiles, con una

media de 2 a 5 meses. En un estudio realizado en Francia en 2012 por Brasme y colaboradores, mostro que el tiempo de diagnostico desde el inicio de síntomas en pacientes con meduloblastoma es largo (promedio de 65 días) y se analizaron las causas del retraso.

La hipótesis obvia es que a mayor tiempo de evolución, existirá mayor invasión (estadio avanzado) y obviamente peor pronóstico. Los resultados publicados en la literatura contradicen esta hipótesis. Entre más grande sea el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico mayor será el tamaño tumoral, menor frecuencia de metástasis, histología desmoplásica, y mayor sobrevida.

Estudios previos muestran que tumores benignos como los astrocitomas cerebelares tiene un intervalo prediagnóstico mayor que los meduloblastomas y ependimomas debido a la biología del tumor, lo cual confiere un lazo entre el tiempo de diagnostico y el subgrupo molecular de los meduloblastomas.

JUSTIFICACION

El meduloblastoma es el tumor primario del sistema del sistema nervioso central con una tasa de sobrevivida a 10 años de 67%, de los cuales la mayoría tiene secuelas neurológicas y cognitivas importantes debido al tratamiento agresivo que deben recibir. Solo existen dos estudios específicos de meduloblastoma: uno no encontró relación en el retraso del diagnóstico y la sobrevivida; mientras que el otro reporto una relación inversa entre la duración de los síntomas y las metástasis. Un estudio publicado en 2012 analiza en una población pediátrica las consecuencias del tiempo en el diagnóstico de meduloblastoma en el estadio, sobrevivida y resultados neuropsicológicos y neurológicos. Es de suma importancia conocer cual es el tiempo estándar que se emplea para hacer el diagnóstico de un tumor cerebral en pediatría y siendo el meduloblastoma el tumor más frecuente, conocer el tiempo que se emplea en su diagnóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tiempo de diagnóstico de tumores cerebrales en niños es uno de los más largos en todos los cánceres pediátricos. El retraso en el diagnóstico de tumores pediátricos tiene repercusiones en el estado clínico del paciente y en ocasiones implicaciones legales y sociales para los médicos y padres de los pacientes.

En un estudio recientemente publicado en 2016 se analizan la supervivencia con relación al inicio de los síntomas y al pronóstico de los pacientes encontrando que específicamente en los tumores del sistema nervioso central, a mayor grado de malignidad el inicio del cuadro clínico es más temprano.

Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre las variedades histológicas y el tiempo al diagnóstico en pacientes pediátricos con meduloblastoma?

HIPOTESIS

- Los pacientes con meduloblastoma con histología anaplásica tienen un tiempo de diagnóstico menor de aproximadamente 2 semanas que aquellos con histología clásica, desmoplásica o nodular.

OBJETIVOS

1. Determinar la asociación entre el tiempo de diagnóstico y los subtipos histológicos de meduloblastoma

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio.

Pacientes con meduloblastoma diagnosticados y manejados por el servicio de Oncología del Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Lugar de estudio:

Servicio de Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Periodo de estudio.

Enero del 2000 a diciembre del 2015.

Tipo de estudio.

Observacional, analítico, restrospectivo, retrolectivo.

Descripción general del estudio

Se revisarán libretas del servicio de pacientes de primer ingreso.

Se tomarán los nombres de los pacientes para obtener el expediente.

Se solicitarán los bloques de parafina de la biopsia para confirmación diagnóstica y variedad histológica

Se buscarán los expedientes clínicos de cada paciente para obtener los datos requeridos en la hoja de recolección de datos.

Tamaño de la muestra

Se realizará un muestreo por conveniencia de casos consecutivos

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma
- Edad entre 1 mes y 17 años
- Pacientes que hayan sido diagnosticados y tratados por el servicio de Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo
- Pacientes que no cuenten con reporte histopatológico
- Pacientes que no hayan sido sometidos a cirugía

Análisis estadístico

- Para variables cuantitativas continuas: medida de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar, mínimos, máximos)
- Para variables cualitativas: Frecuencias simples

VARIABLES

Nombre	Tipo	Categoría	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Universal	Cuantitativa discreta	Es la diferencia de tiempo que hay entre la fecha al momento del diagnóstico y la fecha de nacimiento.	Años de vida	Años
Sexo	Universal	Cualitativa nominal	Condición orgánica masculina o femenina	Genero que se encuentra registrado en el expediente.	Masculino Femenino
Histología	Independiente	Cualitativa nominal	Diferenciación y tipo predominante celular de un tejido en su evaluación microscópica	Tipo histológico descrito en el reporte de patología	Clásico Nodular Desmoplásico Anaplásico Células grandes
Estadio clínico-patológico	Independiente	Cualitativo ordinal	Clasificación clínica-patológica de una enfermedad	Clasificación utilizada por CHANG (Anexo1)	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Fecha inicio síntomas	Independiente	Cuantitativa	Fecha a partir de la cual aparecieron los síntomas	Fecha a partir de la cual aparecieron los síntomas	Meses
Fecha de	Independiente	Cuantitativa	Fecha en la cual se establece el diagnóstico	Fecha en la cual se establece el	Meses

diagnostico			de meduloblastoma	diagnostico de meduloblastoma	
Cefalea	Independiente	Cualitativa nominal	Dolor de cabeza	Dolor de cabeza persistente que empeora con posición supina y mejora con el vomito	Si No
Ataxia	Independiente	Cualitativa nominal	Desorden, irregularidad, perturbación de las funciones del sistema nervioso	Lateralización de la marcha	Si No
Vomito	Independiente	Cualitativa nominal	Arrojar violentamente por la boca contenido gástrico	Vomito	Si No
Nausea	Independiente	Cualitativa nominal	Repugnancia o aversión que causa algo	Sensación de nausea	Si No
Nistagmo	Independiente	Cualitativa nominal	Oscilación espasmódica del globo ocular en su eje horizontal o vertical	Nistagmo a la exploración física	Si No
Hidrocefalia	Independiente	Cualitativa nominal	Dilatación anormal de los ventrículos por acumulación del líquidos cefalorraquídeo	Presencia de hidrocefalia al diagnostico	Si No
Lag time	Dependiente	Continua	Tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico	Días transcurridos	Días

Recursos Materiales

- Equipo de cómputo equipado con Office Access 2007 y conexión a internet.
- Programa SPSS versión 15 para análisis estadístico.
- Multifuncional con impresora, escáner y fax
- Acceso a los expedientes clínicos y electrónicos de los pacientes
- Hojas, plumas, lápices, clips, carpetas, USB.

Recursos Humanos

- Investigador principal residente de 2^o año de Oncología Pediátrica
- Tutores del estudio

Recursos Financieros

No se requieren recursos adicionales a los ya disponibles para la atención cotidiana de estos pacientes.

Aspectos éticos

Se realizará por el personal calificado adscrito al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y se solicitará la autorización del Comité de Investigación de esta unidad hospitalaria para la evaluación del proyecto. Apegado a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica). Acorde con el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social y la Ley de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, se establece, que de acuerdo a la naturaleza del estudio es un tipo I por ser retrospectivo sin riesgo para el paciente por lo que no requiere de firma de carta de consentimiento informado por parte del paciente ya que solo se revisaron para el análisis los estudios radiológicos y el expediente clínico

Se autorizo por el comité local del hospital con numero de folio F-2016-3603-59.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS		Paciente #
NOMBRE:	SEXO:	EDAD:
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS	FECHA DE DIAGNOSTICO:	
SINTOMAS	CEFALEA	
	ATAXIA	
	VOMITO	
	NAUSEA	
	NISTAGMO	
	HIDROCEFALIA	
HISTOLOGIA	CLASICO	
	NODULAR	
	DESMOPLASICO	
	ANAPLASICO	
ESTADIO (CHANG)	T1	M0
	T2	M1
	T3	M2
	T4	M3
SECUELAS		

ANEXO 1

CLASIFICACION DE CHANG

Estadio Tumor	Definición
T1	Tumor de menos de 3cm de diámetro limitado a la porción medial del vermix, techo del IV ventrículo y menos frecuentemente hemisferios cerebelosos
T2	Tumor mayor de 3cm de diámetro invade una estructura adyacente o llena parcialmente el IV ventrículo
T3 a	Invade 2 estructuras adyacentes o llena completamente IV ventrículo con extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o foramen de Lushka produciendo hidrocefalia acentuada
T3 b	Tumor que se origina del piso del IV ventrículo o del puente y que llena el IV ventrículo
T4	Tumor mayor de 3cm de diámetro con extensión por arriba del acueducto de Silvio y/o por debajo de foramen magno
Metástasis	
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematógena
M1	Células tumorales microscópicas en el líquidos cefalorraquídeo
M2	Siembras nodulares presente en el espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos tercero o laterales
M3	Siembras nodulares en el espacio espinal
M4	Metástasis fuera del neuroeje

ANEXO 2

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LA OMS MEDULOBLASTOMA
<ul style="list-style-type: none">• Meduloblastoma clásico• Meduloblastoma anaplásico• Meduloblastoma de células grandes• Meduloblastoma demoplásico• Meduloblastoma nodularidad extensa

BIBLIOGRAFIA

1. Arnautovic, Aska et al. Delayed diagnosis of childhood low grade glioma: causes, consequences and potential solutions, *Childs Nerv Syst*, 2015
2. Aarse FK, Paquier PF, Van Mourik M, Catsman Berrevoets CE (2004), Long term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery *Neurology* 62(8):1311-1316
3. Barlow CF (1982) Headaches and brain tumors, *Am J Dis Child* 136(2):99-100
4. Consortium TCBT (1991) The epidemiology of headache among children with brain tumor. Headache in children with brain tumors. *J Neurooncol* 10(1):31-46
5. Dömer L, Fritsch MJ, Stark AM, Mehdorn HM (2007) Posterior fossa tumors in children: how long does it take to establish the diagnosis? *Childs Nerv Syst* 23(8):887-890
6. Flores LE, Williams DL, Bell BA, O'Brien M, Ragab AH (1986) Delay in diagnosis of pediatric brain tumors, *AM J Dis Child* 140(7):684-686
7. Halperin EC, Friedman HS (1996) Is there a correlation between duration of presenting symptoms and stage of medulloblastoma at the time of diagnosis? *Cancer* 78(4):874-880
8. Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann RA, Grotzer MA (2009) Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumors *Eur J Pediatr* 168(3):303-310
9. Medina LS, Kuntz KM, Pomeroy S (2001) Children with headache suspected of having a brain tumor: a cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies *Pediatrics* 108(2):255-263
10. Mehta V, Chpaman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ (2002) Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 51(2):365-372
11. Northcott PA, Korshunov A, Witt H et al (2011) Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants *J Clin Oncol* 29(11):1408-1414
12. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ (1991) Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors *J Pediatr* 119(5):725-732

13. Sobri M, Lamont AC, Alias NA, Win MN (2003) Red flags in patients presenting with headache: clinical indication for neuroimaging. *Br J Radiol* 76(908):532-535
14. De Souza RM, Jones B, Lowis SP, Kurian K (2014) Pediatric medulloblastoma- update on molecular classification driving targeted therapies, *Neuro-Oncology* (4):1-8
15. Brasme JF et al, (2012), Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome, *PLoS ONE* 7(4)e33415
16. Raleigh DR, Varenika V, Tihan T, Haas-Kogan DA (2014) Clinical, Histopathologic, Radiographic and Molecular Classification of Medulloblastoma, *JSM Clin Oncolo Res* 2(4):1025

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	MAY 2016	JUN 2016	JUL 2016	AGO 2016	SEPT 2016
Elaboración y aprobación de proyecto					
Recolección de datos					
Recolección e interpretación de datos					
Realización de discusión y resultados					
Presentación de proyecto					