



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“FACTORES PRONÓSTICOS PARA LA SOBREVIVENCIA EN LOS PACIENTES CON
MEDULOBLASTOMA OPERADOS EN EL SERVICIO DE NEUROCIROLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERÍODO DE ENERO 2008 A
ENERO 2018”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROCIROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

TUTOR:

DR. ROBERTO A. GARCÍA NAVARRETE SALINAS



CIUDAD DE MEXICO 2020



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.

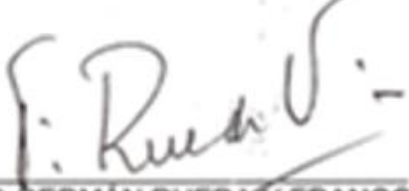
"FACTORES PRONÓSTICOS PARA LA SOBREVIVENCIA EN LOS PACIENTES CON
MEDULOBLASTOMA OPERADOS EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2008 A
ENERO 2018"



DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FERNANDO GERMAN RUEDA Y FRANCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA



DR. ROBERTO GARCÍA NAVARRETE
TUTOR DE TESIS



DRA. ELVIA COBALLASE URRUTIA
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por guiar mi camino y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

Gracias a mis padres: Sixto Esteban y Victoria por haberme dado la vida y ser los principales promotores de mis sueños, por los consejos, valores y principios que me inculcaron.

Gracias a mi esposa: María del Rosario por ser el apoyo incondicional en mi vida, que con su amor y respaldo, me ayuda alcanzar mis objetivos. Gracias a mis hijos Ana Isabel y Jesús Adrián quienes son mi motor y mi mayor inspiración.

Gracias a mis maestros y adscritos del servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de pediatría por el conocimiento transmitido, por resolver mis dudas y por sus consejos durante los procedimientos quirúrgicos, así como su apoyo para la realización de éste trabajo a los Doctores:

Alfonso Marx Bracho, Marcial Anaya Jara, José Luis Pérez Gómez, Javier Terrazo Lluch, Roberto García Navarrete, Jorge Mario Chávez Estrada, Fernando German Rueda Y Franco.

Gracias al Dr. José Alberto Cruz Cruz, mi compañero de residencia en Neurocirugía y ahora culminando la especialidad de Neurocirugía pediátrica por compartirme sus conocimientos, por su apoyo y amistad en los momentos más difíciles e inspirarme siempre para seguir adelante.

INDICE

1.- RESUMEN.....	5
2.- MARCO TEÓRICO.....	8
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
4.- JUSTIFICACIÓN.....	17
5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
6.- OBJETIVOS.....	18
7.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
9.- RESULTADOS.....	22
10.- DISCUSIÓN.....	32
11.- CONCLUSIONES.....	34
12.- BIBLIOGRAFÍA.....	35

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los tumores del Sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más comunes en los niños y representan aproximadamente el 20-25% de los tumores de la infancia en países desarrollados sin embargo; estos tumores se observan menos frecuentes en países en desarrollo donde los tumores del SNC son superados en número por leucemia y linfoma. No está claro si esto se debe a factores biológicos o debidos a deficiencias en el diagnóstico y la notificación de cáncer. Los tumores de a fosa craneal posterior comprenden el 54-70% de los tumores cerebrales infantiles. Los síntomas clínicos incluyen cefalea, náusea, vómito, disminución del estado de alerta, ataxia o déficit de nervios craneales. La falta de conciencia de los signos y síntomas, así como la dificultad para acceder a las técnicas de neuroimagen como imagen por resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TC), contribuyen a retrasar el diagnóstico. Además, en muchos países en vía de desarrollo el acceso a la atención radiológica, neuroquirúrgica y oncológica, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento está limitada por las limitaciones de la economía, infraestructura, y a la escasez de personal debidamente capacitada.

JUSTIFICACIÓN: A pesar de que los tumores de fosa posterior en niños se han estudiado ampliamente en países desarrollados, hay datos limitados publicados sobre la presentación clínica, tratamiento, factores pronósticos y el resultado del Meduloblastoma en México y en especial en el Instituto Nacional de Pediatría.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: El meduloblastoma es el tumor cerebral más frecuente en los niños, supone el 15-20% de todos los tumores del SNC. Es de origen neuroectodérmico y de localización infratentorial. Aproximadamente el 75% asienta en el vermis cerebeloso y crece hacia el cuarto ventrículo. Es más frecuente en los varones (≈ 65%) y la mediana de edad de presentación se sitúa alrededor de los 7 años. El pronóstico de este tumor está estrechamente relacionado con 3 factores clínicos principales: la edad del paciente, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y la existencia de tumor residual tras la cirugía, observándose peor pronóstico en menores de 3-5 años, en pacientes con enfermedad diseminada o con resto tumoral > 1,5 cm². Los pilares del tratamiento son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, con diferentes esquemas terapéuticos según los factores de riesgo mencionados. Por eso la importancia de realizar estudio como éste para los factores clínicos implicados en el pronóstico del meduloblastoma, las variaciones en su tratamiento a lo largo de las últimas décadas y su repercusión en la supervivencia en la población infantil de México.

OBJETIVO GENERAL

Describir los factores pronósticos para la sobrevida en los pacientes con meduloblastoma operados en el servicio de neurocirugía del instituto nacional de pediatría durante el periodo de enero 2008 a enero 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.-Describir la frecuencia de cirugía neurológica secundario a meduloblastoma.
- 2.-Describir la relación de entre el género y algún subtipo histológico de meduloblastoma que influya en la sobrevida global del paciente
- 3.-Describir los diferentes tipos de meduloblastoma que se encontraron, así como la edad de presentación, tipo de tumor y datos clínicos más frecuentes en la población estudiada.

4.-Describir la relación del grado de resección del tumor, tumor residual y cómo influye en la sobrevida del paciente.

5.-Describir la terapia adyuvante a la cirugía, quimioterapia y radioterapia que se da a los pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría, la respuesta al tratamiento, así como sus complicaciones.

6.-Describir la sobrevida global del paciente con meduloblastoma en éste Hospital, y las causas principales de morbimortalidad desde que se realiza el procedimiento quirúrgico para la resección del tumor, terapia adyuvante y su seguimiento por consulta externa.

MATERIALES Y MÉTODOS: Tipo de estudio: Retrospectivo, analítico, transversal y observacional. Criterios de selección: Pacientes femeninos y masculinos de 0 a 16 años con diagnóstico de Meduloblastoma sometidos a cirugía neurológica en el Instituto Nacional de Pediatría desde enero 2008 a enero 2018. Análisis estadístico: Se realizará estadística descriptiva para variables clínicas y demográficas, frecuencia y/o proporciones para variables nominales u ordinales, medias y desviaciones estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana. Se considerará estadísticamente significativo un valor de "P" menor o igual a 0.05. Los resultados se analizarán en Excel y GraphPad Prism 6.

RESULTADOS: Se identificaron 62 pacientes atendidos en el servicio de neurocirugía del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2008 a enero de 2018 operados de tumor de fosa posterior y que se diagnosticó meduloblastoma. La edad promedio de los pacientes fue de 7.6 ± 4 años [6 meses – 16 años]. Se identificó una mayor frecuencia de casos en pacientes de sexo masculino que en el femenino 63% vs 37%, respectivamente. Todos los pacientes ingresaron con datos clínicos sugestivos de hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia obstructiva. El tiempo de evolución, considerando desde el inicio de los síntomas fue de 3 ± 1 meses. En todos los casos se identificó cefalea intermitente y síndrome cerebeloso. De forma inicial, todos los pacientes requirieron de la colocación de un sistema de derivación ventrículo peritoneal de presión alta. El volumen de las lesiones neoplásicas determinado mediante estudios de resonancia magnética fue de $34 \pm 7 \text{cm}^3$ [22-59 cm^3]. De los 62 pacientes identificados se realizó resección de la lesión en el 95% de los casos (n=59), en 3 pacientes solo se consideró la biopsia por estereotaxia. En los casos tratados de forma abierta, en el 90% (n=56) se realizó una craniectomía suboccipital media con remoción del arco posterior de C1 y plastía holgada de duramadre, en los casos restantes se realizaron craniectomías suboccipitales laterales (n=10). La resección de la lesión se realizó mediante un abordaje telo-velar (90%) o hemisférico (10%). En el 42 % de los casos (n=26) se realizó resección total, en el 15% (n=9) fue subtotal y en el 38% (n=24) parcial. De esta forma, en el 57% de los casos (n=35) se realizó resección de la lesión mayor al 90%. No se presentó ningún caso de mortalidad postoperatoria en el mes siguiente a la cirugía. En los 6 meses siguientes a la cirugía se presentaron 3 defunciones no relacionadas con el procedimiento quirúrgico. Los estudios de resonancia magnética postoperatoria se realizaron durante las siguientes 4 semanas, incluyendo cráneo y médula espinal. En los estudios de imagen postoperatorios de cráneo, no se identificó tumor residual en el 40% de los casos (n=25). En los casos restantes, en el 14% de los casos (n=9) el tumor residual fue menor de 1.5cm^3 y en el 43% (28) fue mayor de 1.5cm^3 . En los estudios de neuro-eje, se identificaron implantes espinales en el 45 % (n=28) de los casos.

En los estudios de citología de LCR se identificaron células neoplásicas en el 45 % (n=28) de los casos. Se identificaron 40 casos de meduloblastoma clásico (65 %), 15 casos de desmoplásico (24%) y 7 casos de anaplásico (11%). El 100% de los pacientes recibió tratamiento con quimioterapia. Se utilizó el esquema ICE en 46 casos (74%), Packer en 13 casos (21%) y temozolamida en 3 casos (5%), como tratamiento compasivo. El 84% de los

pacientes recibió tratamiento adyuvante con radioterapia (n=52). En el 16% de los casos (n=10) no se ofreció tratamiento por ser menores de 3 años. La dosis de radioterapia administrada fue de 53.6 ± 0.58 Gy [34 – 55 Gy]. En 14 pacientes se realizó trasplante de médula ósea (23%). El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 3.6 ± 3.2 años [6 meses – 15 años]. En el 32 % de los casos (n=20) el seguimiento es mayor a 5 años. Se identificó recaída en 28 de los casos (45%) 30. Durante el seguimiento de los pacientes, se observó una mayor mortalidad en los pacientes en quienes solo se realizo toma de biopsia (n=3; 100%), seguidos en frecuencia de los casos de resección parcial (n=21; 87%) y subtotal (n=3; 30%) y total (n=3; 11%)[Prueba Chi² de Pearson 32.85, p= 0.000]. El tiempo de sobrevida de los pacientes incluidos fue de 92 ± 10.9 meses [IC95%: 70-113 meses]. De acuerdo con el tratamiento quirúrgico realizado, la sobrevida de los pacientes estuvo relacionada con el porcentaje de resección de la lesión durante la primera cirugía. Los pacientes a quienes se realizó toma de biopsia mostraron una sobrevida menor en comparación con el resto de modalidades de tratamiento (p=0.000, Método de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank). Los pacientes con mayor sobrevida fueron aquellos con resección subtotal y total (mayor al 90%).

CONCLUSIÓN: El meduloblastoma es el tumor cerebral más frecuente en los niños, supone el 15-20% de todos los tumores del SNC. Es de origen neuroectodérmico y de localización infratentorial. Aproximadamente el 75% asienta en el vermis cerebeloso y crece hacia el cuarto ventrículo. En nuestro estudio se pudo confirmar al igual que en reporte de otras literaturas que más frecuente en los varones (63%) y la mediana de edad de presentación se sitúa alrededor de los 7.6 ± 4 años. Todos los pacientes ingresaron con datos clínicos sugestivos de hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia obstructiva y síndrome cerebeloso por lo que todos los pacientes requirieron de la colocación de un sistema de derivación ventrículo peritoneal. En la última década se ha producido un importante aumento de la supervivencia del meduloblastoma en nuestro centro, gracias a los avances técnicos para la cirugía que ayudan a una mayor resección tumoral, así como avances para el manejo adyuvante como lo es la quimioterapia y radioterapia. El pronóstico de este tumor está estrechamente relacionado con 3 factores clínicos principales: la edad del paciente, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y la existencia de tumor residual tras la cirugía, observándose peor pronóstico en menores de 3-5 años, en pacientes con enfermedad diseminada o con resto tumoral $> 1,5$ cm³. Los pilares del tratamiento son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, con diferentes esquemas terapéuticos según los factores de riesgo mencionados.

“FACTORES PRONÓSTICOS PARA LA SOBREVIVENCIA EN LOS PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA OPERADOS EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2008 A ENERO 2018”.

ANTECEDENTES

Los tumores del sistema nervioso central representan la segunda causa de cáncer pediátrico diagnosticado cada año en Estados Unidos. La incidencia se ha incrementado a 3.3 casos por 100 mil, entre 1990 y 1994. En México, en el año 1996 se reportó que los tumores del sistema nervioso central ocupaban el tercer lugar de todas las neoplasias malignas, con una incidencia de 2.5 casos por 100 mil niños menores de 15 años/año. En el Instituto Nacional de Pediatría ocupa el tercer lugar antecedido por leucemias y linfomas. Se desconoce la etiología del meduloblastoma, aun cuando se ha identificado como condicionante el nevo con carcinoma de células basales (síndrome de Gorlin), ataxia telangiectásica, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Turcot y presencia de cromosomas extras en los grupos 6-12 y 4-5. El 12% de los niños con tumores cerebrales por debajo de los 6 meses de edad presenta meduloblastoma. Sin embargo, la media es de 5 a 7 años, pudiendo estar presente hasta los 18 años de edad. El meduloblastoma constituye 20% de los tumores primarios del sistema nervioso central y 40% de los que se originan en el cerebelo; es el tumor maligno más frecuente en la niñez. Su origen se sitúa en la capa granular externa, normalmente migra del vermis hacia la superficie de los hemisferios cerebelosos y de ahí hacia las porciones profundas para poblar la capa granular interna de las folias. Estos tumores infiltran difusamente a través de las capas moleculares de la corteza cerebelosa por debajo de la pía, similar a lo que ocurre normalmente en las etapas embrionarias. Se diseminan por la circulación del líquido cefalorraquídeo con siembras a lo largo del espacio subaracnoideo y alrededor de la médula espinal para eventualmente salirse del sistema nervioso central y diseminarse a hueso, hígado, médula ósea y otros sitios menos frecuentes. Existen en la actualidad factores pronósticos bien definidos, así como el concepto de tratamiento multidisciplinario que ha condicionado mejores expectativas de supervivencia.

MARCO TEÓRICO

El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más común de la infancia y se presenta exclusivamente en el cerebelo. El tratamiento consiste en un enfoque de modalidad combinada que incluye cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia en la mayoría de los pacientes. La supervivencia a largo plazo ahora se logra en aproximadamente tres cuartos de los pacientes, pero cada componente de la terapia puede causar complicaciones tardías que tienen un efecto profundo en la calidad de vida de los sobrevivientes. Los ensayos clínicos y los esfuerzos de investigación en el futuro se centran en los intentos de disminuir la toxicidad del tratamiento mientras se mantienen altas tasas de curación en pacientes con meduloblastoma.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 500 niños son diagnosticados con un meduloblastoma cada año en los Estados Unidos [1,2]. El Meduloblastoma (MB) es 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 mayoría de las veces ocurre dentro de la primera década de la vida y la mitad se presentan en niños menores de 5 a 6 años de edad, su pico de incidencia es a los 5 años y ocurre con mayor frecuencia en el sexo masculino: 2:1. Aproximadamente del 5 al 6% de los meduloblastomas se producen en asociación con un

síndrome de predisposición al cáncer, como el síndrome de carcinoma de células basales nevoides (NBCCS), causado por mutaciones de la línea germinal en el gen *patched-1* (PTCH1); Síndrome de Li-Fraumeni, causado por mutaciones en el gen de la proteína p53 (TP53) del tumor; o poliposis adenomatosa familiar (PAF), causada por inactivación de mutaciones en el gen de la poliposis adenomatosa (APC) [3]. Las mutaciones en estos genes predisponen al desarrollo de meduloblastoma a través de defectos en vías importantes en la patogénesis de tumores tanto esporádicos como hereditarios.

HISTOPATOLOGÍA

Los tumores neuroectodérmicos indiferenciados del cerebelo se han denominado históricamente meduloblastomas, mientras que los tumores de histología idéntica en la región pineal se diagnostican como pineoblastomas y las lesiones corticales se han denominado neuroblastomas centrales o tumores neuroectodérmicos corticales primitivos. Existen aberraciones genéticas moleculares diferentes en las células tumorales de los meduloblastomas y en las de los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales. [8,9] Este tumor se origina generalmente en el cerebelo. Se puede diseminar contiguamente al pedúnculo cerebeloso, el piso del cuarto ventrículo, a la espina cervical o encima de la tienda del cerebelo.[10] Además, se puede diseminar a través del líquido cefalorraquídeo intracranalmente, a la médula espinal o ambos. En la cirugía, los meduloblastomas son tumores blandos y friables, a menudo con necrosis. Son tumores altamente celulares con tinción oscura abundante, núcleos redondos u ovalados y poca diferenciación citoplasmática. El espectro del aspecto histopatológico abarca desde tumores con nodularidad extensa hasta aquellos con características de células grandes / anaplásicas (LCA). El resultado clínico parece ser peor al aumentar el grado y la extensión de la anaplasia [1]. Las mitosis son a menudo abundantes, y hasta 40 por ciento de los casos se pueden encontrar rosetas neuroblásticas de Homer Wright [2,3]. Los estudios inmunohistoquímicos demuestran con mayor frecuencia la expresión de los marcadores neuronales sinaptofisina y enolasa neuronal específica, y la nestina, un marcador de células neuroepiteliales primitivas, compatible con su supuesto origen de progenitores neuronales en el cerebelo [4]. Algunos subtipos de meduloblastoma expresan marcadores específicos para células granulares del cerebelo [5, 6], lo que respalda la conclusión de que surgen con mayor frecuencia por la transformación oncogénica de progenitores de células granulares del cerebelo; otros expresan marcadores que sugieren que surgen de células progenitoras multipotenciales de etapas anteriores del desarrollo neuronal. La tinción de beta-catenina nuclear está presente en la mayoría de los tumores de la vía de integración relacionada con Wingless (Wnt), y se puede realizar una inmunotinción con p53 para identificar tumores con mutaciones de la proteína tumoral p53 (TP53). Se han descrito varias variantes histológicas de meduloblastoma [7]. La variante desmoplásica tiene abundante colágeno y reticulina en los espacios intersticiales, así como "islas pálidas" libres de reticulina [3]. Esta variante está asociada con mutaciones en el gen *patched-1* (PTCH1) en el cromosoma 9 y puede tener un mejor pronóstico [8]. Una segunda variante, el meduloblastoma LCA, se caracteriza por la diseminación del líquido cefalorraquídeo y un curso clínico más agresivo [9]. La variante de LCA se asocia más comúnmente con el subtipo molecular del grupo 3 en niños y con tumores del grupo 4 en adultos.

ESTUDIOS DE EXTENSIÓN

Todo paciente con meduloblastoma deberá ser evaluado mediante un examen de imágenes de todo el neuroeje, un análisis del líquido cefalorraquídeo siempre que no exista hipertensión endocraneana para detectar células tumorales libres en el espacio subaracnoideo. [21] Dentro de los estudios de imagen, la tomografía computarizada simple y con contraste ha sido superada por el estudio de imagen de resonancia magnética simple

y con gadolinio, siendo este último superior a la tomografía con emisión de positrones. [22] La imagen de resonancia magnética permite la localización anatómica de la lesión, las características tisulares del tumor y la vascularidad. Otras ventajas consisten en que presenta las imágenes en tres planos sin necesidad de mover al paciente, éstas se pueden observar sin emitir radiaciones y contrastadas con los tejidos blandos. Este método con gadolinio es también sensible para evaluar la metástasis subaracnoidea de la médula espinal. Por lo tanto, debe constituir una rutina la imagen de resonancia magnética de cráneo y columna. Debido a que en algunas ocasiones el meduloblastoma se disemina fuera del sistema nervioso central, especialmente al hueso, puede que sea útil una exploración ósea con gammagrafía ósea, así como una biopsia de médula ósea en los pacientes sintomáticos o con niveles anormales de hemoglobina; otro estudio necesario es un gammagrama 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 [23], (Cuadro I). Este sistema estadifica al tumor mediante una evaluación clínico quirúrgica. Sin embargo, algunos expertos están empleando sistemas de clasificación postoperatorios alternativos que se basan en impresiones quirúrgicas y estudios posoperatorios por imágenes. Los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen claramente un riesgo mayor de recaída. [24] En nuestra experiencia, [25] así como en la de muchos autores, el parámetro de metástasis es mucho más relevante que el tamaño del tumor o su extensión.

Cuadro I. Sistema de estadificación de Chang para meduloblastoma.

Estadio	Definición
TUMOR	
T1	Tumor de > de 3 cm. de diámetro, invadiendo una estructura adyacente o parcialmente llenando el cuarto ventrículo.
T2	Tumor de < 3 cm. de diámetro y limitada a la porción media del vermis, el techo del cuarto ventrículo y menos frecuente los hemisferios cerebelosos.
T3	Se divide en T3a y T3b
T3a	Tumor que invade dos estructuras adyacentes o que llenan completamente el cuarto ventrículo con extensión hacia el acueducto de Silvio, foramen de Magendie o el foramen de Luschka, 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 hematogena.
M1	Células tumorales microscópicas en el líquido cefalorraquídeo.
M2	Siembras nodulares presentes en el espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos tercero o laterales.
M3	Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo espinal.
M4	Metástasis fuera del neuroeje.

FACTORES PRONÓSTICOS

Entre los factores de mal pronóstico (Cuadro II) se encuentran la edad menor de tres años al momento del diagnóstico, la complicación del tronco encefálico, la resección subtotal y el

tumor fuera de la fosa posterior. [27,28] Por lo tanto, el tamaño volumen del tumor residual es un factor pronóstico indiscutible que hemos señalado en nuestra experiencia (Cuadro III). Los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales también son neoplasias con pronóstico más desfavorable que los infratentoriales. [29] La importancia pronóstica de la complicación del tronco encefálico sigue en debate. Estas variables de pronóstico tienen que evaluarse en el contexto del tratamiento recibido. La variedad de células grandes anaplásicas también es de mal pronóstico. Los marcadores biológicos tales como TrkC, expresión C-MYC y HER2, pueden ser predictivos e independientes, pero aún no han sido incorporados en los esquemas de estadificación. [27,30-32]

En la actualidad se utilizan dos variedades pronósticos: [27]

- Riesgo promedio: Niños mayores de 3 años de edad con tumores de la fosa posterior; el tumor ha sido extirpado totalmente o casi totalmente (<1.5 cm³ de enfermedad residual) y no haya diseminación. [3] Afortunadamente en nuestra experiencia [33] y en la mayoría de los autores, [26, 34, 35] más de 65% de estos niños pertenece a este grupo.
- Riesgo alto: Niños menores de tres años de edad o con enfermedad metastásica, resección subtotal (>1.5 cm³ de enfermedad residual), localización fuera de la fosa posterior o una combinación de las tres, [36,37] además de una variedad histopatológica de anaplasia. [38]

Cuadro II. Factores de riesgo en meduloblastoma

Supervivencia aumentada	Supervivencia disminuida
Sexo femenino	Edad menor a 3 años al diagnóstico
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 (β -NAP, NSCL1, canales de sodio)	• Pérdida aislada de la heterogocidad del 17p
• Genes que codifican la matriz extracelular de las proteínas (PLOD, hidroxilasa lisil, colágena tipo V α 1, elastina)	• Expresión y amplificación de c-MYC
	• Regulación del PDGFR
	• Sobreexpresión de calbindin-D
	• Genes relacionados a la proliferación y metabolismo (MYBL2) enolasa 1, HMG1(Y) , Citocromo C oxidasa, resistencia multidroga (sorcin)

TRATAMIENTO: CONCEPTOS GENERALES

Muchas de las mejoras en la supervivencia del cáncer infantil se han logrado como resultado de pruebas terapéuticas que han durado muchos años en ser evaluadas y que han contribuido al mejoramiento de estos niños, con tasas de curación cada día mejores y aumento en la calidad de vida en los sobrevivientes. Para determinar e implementar un tratamiento óptimo, se requiere la planificación del tratamiento por parte de un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el tratamiento de tumores cerebrales infantiles. La cirugía desempeña un papel primordial que definitivamente

interviene directamente en el pronóstico. [39,40] Por lo tanto, es una piedra angular del tratamiento en manos de neurocirujanos pediátricos con experiencia. 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. Después de la operación se deberán llevar a cabo estudios para determinar si el paciente tiene un riesgo alto de recaer. Los pacientes con tumor extenso deben ser considerados con alto riesgo de recaer, y deben ser tratados con protocolos diseñados específicamente para ellos. [41] El tratamiento inicial óptimo para pacientes con meduloblastoma incluye medidas generales para aliviar el aumento de la presión intracraneal y un tratamiento específico dirigido contra el tumor. Sobre la base de los resultados de múltiples ensayos grupales cooperativos, el enfoque preferido incluye una combinación de resección quirúrgica segura máxima, radioterapia (RT) en el sitio del tumor y el eje craneoespinal y quimioterapia sistémica. La aplicación de este enfoque de modalidad combinada a diferentes grupos de riesgo se discute. 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, [42] 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. [27]

El meduloblastoma es un tumor radiosensible, debido a esto, el uso de radioterapia principalmente hiperfraccionada constituye la otra piedra angular en el tratamiento de estos tumores. [43, 44] La radioterapia (RT) es un componente integral del tratamiento inicial de los pacientes con meduloblastoma, tanto para controlar la enfermedad residual de la fosa posterior como para tratar cualquier enfermedad que se haya diseminado a lo largo del eje craneoespinal. Sin embargo, la toxicidad para el cerebro y la médula espinal limita las dosis utilizadas. Esto es particularmente cierto en niños muy pequeños, para quienes la radiación craneoespinal se evita o retrasa debido a una toxicidad grave en el sistema nervioso central (SNC) que se está desarrollando rápidamente. Técnica: después de la extirpación quirúrgica, los meduloblastomas se tratan con un haz externo de RT hacia el eje craneoespinal, con un refuerzo adicional en el sitio del tumor [4,8,9]. Las dosis de radiación contemporáneas varían según el grupo de riesgo.

La RT es un componente integral del tratamiento inicial de los pacientes con meduloblastoma, tanto para controlar la enfermedad residual de la fosa posterior como para tratar cualquier enfermedad que se haya diseminado a lo largo del eje craneoespinal. Sin embargo, la toxicidad para el cerebro y la médula espinal limita las dosis utilizadas. Esto es particularmente cierto en niños muy pequeños, para quienes la radiación craneoespinal se evita o retrasa debido a una toxicidad grave en el sistema nervioso central (SNC) que se está desarrollando rápidamente. Técnica: después de la extirpación quirúrgica, los meduloblastomas se tratan con un haz externo de RT hacia el eje craneoespinal, con un refuerzo adicional en el sitio del tumor [4, 8, 9]. Las dosis de radiación contemporáneas varían según el grupo de riesgo.

Para la enfermedad de riesgo promedio, todo el cerebro y la columna vertebral se tratan típicamente con 23.4 Gy, con un aumento de la fosa posterior de 30.6 Gy a una dosis total de 54 Gy. Para la enfermedad en estadio avanzado, se administran 36 Gy a todo el cerebro y la columna vertebral, con un aumento de la fosa posterior de 18 Gy a una dosis total de 54 Gy. El fundamento de la radiación adicional al lecho tumoral se basa en la observación de que entre el 50 y el 70 por ciento de las recidivas se producen en la fosa posterior [10,11]. Aunque algunos investigadores incluyen la totalidad de la fosa posterior en el volumen de

refuerzo, los protocolos actuales están investigando el uso del aumento de volumen de alta dosis reducido de fosa posterior para evitar que el cerebro normal se exponga a la radiación excesiva. Las fallas de la fosa posterior se encuentran principalmente en el lecho tumoral y a menudo se asocian con insuficiencia leptomeníngea. La falla local en la fosa posterior fuera del lecho tumoral es rara como el sitio solitario de falla [10,11].

Usando técnicas convencionales, el cerebro y la columna vertebral se tratan con campos de RT separados pero contiguos. La colocación de la unión entre estos dos campos debe hacerse con precisión. El ajuste del sitio donde estos dos campos se apoyan entre sí dos o tres veces durante el curso de la irradiación craneoespinal se realiza de manera rutinaria para minimizar el potencial de una dosis superpuesta a la médula espinal. Sin embargo, el hecho de preservar la médula espinal aumenta la dosis en la glándula tiroides, la mandíbula, la faringe y la laringe. En niños en desarrollo, esto puede aumentar el riesgo de hipotiroidismo tardío o hipoplasia mandibular [12].

Se recomiendan técnicas más nuevas, como la RT de protones y la RT de intensidad modulada (IMRT), para limitar la radiación a los tejidos normales [13-17]. Si bien la radiación cerebral total con protones no es más segura que con los fotones, el uso de protones o IMRT que planean el refuerzo de la fosa posterior y la RT de la columna vertebral evita o minimiza la radiación a los lóbulos temporales medios, el oído interno, la glándula tiroides, los pulmones, el corazón y los órganos abdominales en comparación con técnicas más antiguas, sin sacrificar el control de la enfermedad [13, 14,16-20].

Se ha demostrado que la quimioterapia es activa en pacientes con meduloblastomas recurrentes o metastásicos. 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. [6, 26,47]. 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. [6,26]. Por esta razón, se está estudiando la posibilidad de que la quimioterapia permita un retraso en la administración de la radioterapia; algunos resultados preliminares sugieren que la quimioterapia puede retardar y, algunas veces, evitar la necesidad de administrar radioterapia a niños con meduloblastoma. [6, 48,49]. Se están diagnosticando cada vez con más frecuencia tumores secundarios en los pacientes radiados que sobreviven por largo tiempo. El manejo de estos pacientes es complejo ya que requiere un enfoque multidisciplinario.

CONCEPTOS ESPECIALES EN RIESGO PROMEDIO

El tratamiento tradicional posquirúrgico para estos pacientes ha consistido en radioterapia a cráneo, fosa posterior y a todo el neuroeje (médula espinal). El refuerzo estándar en el meduloblastoma es a la fosa posterior completa; los patrones de fracaso indican que el uso a este sitio es indispensable y eficaz para evitar una recurrencia locorregional, a la vez que se relaciona con una toxicidad reducida. Según algunos autores, los intentos por disminuir la dosis de radioterapia a craneoespinal a 2340 cGy han resultado en aumento de la incidencia de recaídas leptomeníngeas aisladas. [50] Para Packer y colaboradores [35]. 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. La gran ventaja de este abordaje ha sido la significativa disminución de la neurotoxicidad. En nuestra experiencia [33] hemos podido demostrar estos resultados en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. La radioterapia acompañada de quimioterapia ha mostrado controlar la enfermedad del paciente en 80% y podría disminuir la severidad de las secuelas neurocognitivas. [51]

CONCEPTOS ESPECIALES EN RIESGO ALTO

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. [52] 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”. [41,53] 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. [54] También en estos pacientes parecería que otra alternativa viable son los esquemas de fase II, sin embargo, en nuestra experiencia en un estudio internacional de irinotecan más carboplatino no pudimos documentar una respuesta estadísticamente significativa. Otras opciones consisten en la aplicación de nuevos agentes sistémicos o agregar quimioterapia intratecal. [25]

NIÑOS MENORES DE TRES AÑOS DE EDAD

Algunos pacientes menores de tres años de edad con meduloblastoma recientemente diagnosticado responderán, al menos temporalmente, a la quimioterapia. [55] Algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedad posoperatoria residual mínima, pueden tener una respuesta duradera. [56,57] Los niños tratados con quimioterapia solamente podrían tener mejores resultados neurocognitivos que aquellos tratados con radioterapia, con o sin quimioterapia. [58] La modalidad de radioterapia en este grupo debe ser preferentemente con la variedad 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. [58] 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. [59] En nuestra experiencia hemos podido rescatar a un número limitado de estos niños con este procedimiento. [54] 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. [46] Se ha señalado que este procedimiento ha permitido obtener excelentes respuestas terapéuticas y, por lo tanto, supervivencias casi comparables con los niños mayores de 3 años.

ENFERMEDAD RECURRENTE

A pesar del pronóstico mejorado para los niños con meduloblastoma, se estima que entre 20 y 30 por ciento recaerá después de su tratamiento inicial [58]. Las recaídas tienden a ser locales en aproximadamente un tercio de los pacientes, diseminadas (cerebro o columna vertebral) en un tercio, y tanto locales como diseminadas en el tercio restante [9, 25,59]. En los niños, la mayoría de las recaídas ocurren dentro de los primeros tres años después del diagnóstico; en adultos, las recaídas tardías parecen ser más comunes, al igual que las metástasis extraneurales, por lo general a los huesos o la médula ósea [55,60]. La probabilidad de supervivencia a largo plazo disminuye sustancialmente en el contexto de una enfermedad recurrente después del tratamiento inicial. La quimioterapia de dosis altas con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (HCT; rescate) ha sido estudiada por

múltiples grupos en este contexto [58,61-64]. En pequeñas series, este enfoque ha dado como resultado una supervivencia prolongada sin enfermedad en aproximadamente 20 a 25 por ciento de los pacientes que no habían recibido irradiación previa [58,61].

PRONÓSTICO

Con la terapia multimodal moderna, aproximadamente el 75 por ciento de los niños diagnosticados con meduloblastoma sobrevivirán hasta la edad adulta. Los factores que se asocian con un peor pronóstico incluyen edad temprana, enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico, enfermedad residual después de la resección, histología de células grandes y anaplásicas y amplificación de MYC. Entre los subgrupos moleculares, los tumores del grupo 3 y los tumores de la ruta del erizo sonoro (SHH) con TP53 mutante se asocian con mal pronóstico.

Los niños menores de tres años tienen un mal pronóstico, con una supervivencia estimada en cinco años de aproximadamente 40 a 50 por ciento [46,48]. Esto se debe en parte a la necesaria reducción o eliminación de la radiación. Los niños pequeños con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen un pronóstico particularmente desfavorable, con una supervivencia de cinco años de aproximadamente 15 a 30 por ciento [46,48]. Los adultos con meduloblastoma tienen un peor pronóstico en comparación con los niños en la mayoría de los estudios. En un estudio de base poblacional que utilizó la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) que incluyó a 454 adultos tratados entre 1970 y 2004, las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron de 65 y 52 por ciento, respectivamente [72]. Los modelos de regresión multivariable encontraron que el diagnóstico después de 1980, la edad menor de 20 años y la resección total bruta en el diagnóstico se asociaron con un mejor pronóstico. Los tumores del grupo 4 tienen un pronóstico particularmente malo en adultos, con una alta incidencia de enfermedad de alto riesgo e histología de células grandes / anaplásicas [73].

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Cada componente del tratamiento puede causar complicaciones tardías que tienen un efecto profundo en la calidad de vida y la longevidad de los sobrevivientes de meduloblastoma [74]. Aunque los efectos tardíos del tratamiento en la calidad de vida a menudo se atribuyen a la irradiación craneoespinal (RT), la quimioterapia tiene un papel importante en la agravación de los efectos adversos de la RT [9, 75].

Síndrome de la fosa posterior

También llamado mutismo cerebeloso, es una complicación postoperatoria distintiva causada por una lesión en el vermis cerebeloso o en los núcleos dentados. Esta complicación se caracteriza por un deterioro en la producción del lenguaje en asociación con la labilidad emocional [77-79]. Los individuos más gravemente afectados también tienen diversos grados de falta de atención o dificultad para iniciar el movimiento. Otros síntomas neurológicos postoperatorios asociados incluyen parálisis de los nervios craneales o incontinencia intestinal y vesical [80]. El síndrome de fosa posterior puede aparecer uno o dos días después de la cirugía. Los síntomas con frecuencia mejoran en el transcurso de semanas a meses, aunque algunos pacientes pueden no recuperar completamente las habilidades del lenguaje durante meses o años. En un estudio prospectivo de 450 niños del estudio COG, el 24 por ciento tenía síntomas compatibles con el síndrome de la fosa posterior, y el 92 por ciento de estos estaban afectados de forma moderada a severa.

Disfunción neurocognitiva

Los pacientes también tienen un mayor riesgo de disfunción neurocognitiva a largo plazo. En un estudio prospectivo con cinco años de seguimiento, los pacientes con síndrome de fosa posterior tenían una función neurocognitiva peor en Comparación con los controles emparejados por edad y tratamiento en todos los puntos temporales [82]. Las puntuaciones medias fueron consistentemente más bajas que los controles en las medidas de capacidad intelectual, velocidad de procesamiento y atención, y algunas funciones, incluida la atención y la memoria de trabajo, disminuyeron con el tiempo. El deterioro neurocognitivo se observa comúnmente después del tratamiento multimodal para el meduloblastoma, particularmente en niños pequeños; Esto puede ser grave. Los sobrevivientes adultos de meduloblastoma tienen la mitad de probabilidades que sus hermanos no afectados de obtener un título universitario [83]. Los factores de riesgo para una mayor severidad de los déficits a largo plazo incluyen una edad más joven, una enfermedad de alto riesgo y una dosis de radiación [84].

Toxicidad

La toxicidad tardía ha sido particularmente prominente en niños pequeños [85-87]. Esto fue demostrado por una serie retrospectiva que analizó a 194 niños tratados por neoplasias cerebrales primarias antes de los tres años [85]. Los tipos de tumores más comunes incluían astrocitoma pilocítico, ependimoma y meduloblastoma (43, 41 y 37 casos, respectivamente). En un análisis longitudinal de la función neurocognitiva en estos niños, la irradiación craneoespinal se asoció con un deterioro progresivo significativamente mayor del cociente de inteligencia (IQ) en comparación con la RT local o el tratamiento sin radiación (-1.3 versus -0.5 versus +0.9 puntos de IQ por año, respectivamente). Además, la irradiación craneoespinal se asoció con una incidencia significativamente mayor de deterioro grave (IQ <70) que la RT local o el tratamiento sin RT (71 versus 24 por ciento, respectivamente). En otro estudio de 222 niños irradiados por un tumor cerebral antes de la edad de cuatro años, solo un tercio de los sobrevivientes adultos podían tener un empleo de tiempo completo y un estilo de vida normal [88]. Un estudio multicéntrico de 111 niños con meduloblastoma ilustró el espectro de resultados neurocognitivos en niños tratados con terapia multimodal contemporánea [86]. Los niños con alto riesgo (aquellos con enfermedad metastásica o tumor residual medible $\geq 1,5$ cm³) recibieron irradiación craneoespinal (36 a 39,6 Gy) y un refuerzo conforme al sitio del tumor primario, mientras que los que tenían un riesgo promedio recibieron una dosis más baja de cráneo espinal Irradiación (23 Gy), con refuerzos en el lecho tumoral y la fosa posterior. Los pacientes fueron evaluados tanto por su coeficiente intelectual como por su rendimiento académico al inicio del estudio y uno, dos y cinco años. El análisis multivariado reveló disminuciones estadísticamente significativas en el coeficiente intelectual (1,6 puntos / año), así como en lectura, ortografía y matemáticas. La disminución de estos parámetros fue más pronunciada en el grupo de alto riesgo, que había recibido la mayor dosis de irradiación. Sin embargo, el factor de riesgo más importante para la alteración de la función neurocognitiva fue la edad temprana en el momento del diagnóstico; esto fue particularmente evidente para el deterioro de las habilidades de lectura. Otro estudio de seguimiento observó deficiencias en la velocidad del proceso, la atención y la memoria de trabajo en sobrevivientes de meduloblastoma infantil, particularmente en pacientes jóvenes y en aquellos con enfermedad de alto riesgo. [89]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El meduloblastoma es el tumor cerebral más frecuente en los niños, supone el 15-20% de todos los tumores del SNC. Es de origen neuroectodérmico y de localización infratentorial.

Aproximadamente el 75% asienta en el vermis cerebeloso y crece hacia el cuarto ventrículo. Es más frecuente en los varones ($\approx 65\%$) y la mediana de edad de presentación se sitúa alrededor de los 7 años. Clásicamente, el meduloblastoma se ha clasificado según su histología: clásico, desmoplásico/nodular, de extensa modularidad, anaplásico o de células grandes, observándose peor pronóstico en la variante anaplásica y de células grandes, y pronóstico favorable en los meduloblastomas desmoplásicos.

Los síntomas derivados de la hipertensión intracraneal son la forma de presentación clínica más frecuente: cefalea, náuseas y vómitos, irritabilidad, etc., de semanas, e incluso meses, de evolución, aunque también pueden aparecer síntomas relacionados con la localización tumoral: alteraciones del equilibrio, ataxia, dismetría, parálisis del VI par. El diagnóstico inicial se realiza mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). La TC permite evaluar de forma urgente el tumor y sus complicaciones, pero el estudio de elección es la RM.

El pronóstico de este tumor está estrechamente relacionado con 3 factores clínicos principales: la edad del paciente, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y la existencia de tumor residual tras la cirugía, observándose peor pronóstico en menores de 3-5 años, en pacientes con enfermedad diseminada o con resto tumoral $> 1,5 \text{ cm}^3$. Los pilares del tratamiento son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, con diferentes esquemas terapéuticos según los factores de riesgo mencionados. La exéresis tumoral, tan radical como sea posible, es la primera actitud terapéutica. Seguida en todos los casos, salvo en niños pequeños, de radioterapia craneoespinal con boost en la fosa posterior a mayor o menor dosis, según el riesgo. La quimioterapia (derivados del platino, lomustina, metotrexato, etc.) ha demostrado su utilidad como tratamiento adyuvante desde los años 90, su intensidad es determinante en los casos de alto riesgo o en aquellos pacientes que no pueden recibir radioterapia por sus importantes secuelas, como los menores de 5 años. Por eso la importancia de realizar estudio como éste para los factores clínicos implicados en el pronóstico del meduloblastoma, las variaciones en su tratamiento a lo largo de las últimas décadas y su repercusión en la supervivencia en la población infantil de México.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que los tumores de fosa posterior en niños se han estudiado ampliamente en países desarrollados, hay datos limitados publicados sobre la presentación clínica, tratamiento, factores pronósticos y el resultado del Meduloblastoma en México y en especial en el Instituto Nacional de Pediatría.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores pronósticos para la sobrevida en los pacientes con meduloblastoma operados en el servicio de neurocirugía del instituto nacional de pediatría durante el periodo de enero 2008 a enero 2018?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los factores pronósticos para la sobrevida en los pacientes con meduloblastoma operados en el servicio de neurocirugía del instituto nacional de pediatría durante el periodo de enero 2008 a enero 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.-Describir la frecuencia de cirugía neurológica secundario a meduloblastoma.
- 2.-Describir la relación de entre el género y algún subtipo histológico de meduloblastoma que influya en la sobrevida global del paciente
- 3.-Describir los diferentes tipos de meduloblastoma que se encontraron, así como la edad de presentación, tipo de tumor y datos clínicos más frecuentes en la población estudiada.
- 4.- Describir la relación del grado de resección del tumor, tumor residual y cómo influye en la sobrevida del paciente.
- 5.-Describir la terapia adyuvante a la cirugía, quimioterapia y radioterapia que se dá a los pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría, la respuesta al tratamiento así como sus complicaciones.
- 6.- Describir la sobrevida global del paciente con meduloblastoma en éste Hospital, y las causas principales de morbimortalidad desde que se realiza el procedimiento quirúrgico para la resección del tumor, terapia adyuvante y su seguimiento por consulta externa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio.

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

Se diseñara una hoja de recolección de datos, para obtener la información correspondiente a las variables propuestas, de los datos obtenidos de los expediente clínicos de los pacientes con meduloblastoma operados en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo ya descrito.

Población de estudio.

Expedientes clínicos de pacientes con meduloblastoma operados en el servicio de neurocirugía del instituto nacional de pediatría durante el periodo de enero 2008 a enero 2018.

Criterios de selección.

Criterios de Inclusión

- Todos los pacientes en edad pediátrica (0-16 años) con meduloblastoma operados en el servicio de neurocirugía del instituto nacional de pediatría durante el periodo de enero 2008 a enero 2018.
- Ambos géneros.
- Con estudios de TC y RM cerebral con datos sugestivos de meduloblastoma

Criterios de Exclusión

- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Pacientes con tumor de fosa posterior con diagnóstico Histopatológico diferente a meduloblastoma.
- Pacientes operados de resección de meduloblastoma referidos de otras instituciones de salud para seguimiento y tratamiento adyuvante.

Criterios de Eliminación

Pacientes que ya no acudieron a seguimiento.

VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de Medición.
Género	Cualitativa	Del latín genus / generis, agrupación de los seres vivos, según características que comparten entre ellos.	1.- Masculino 2.-Femenino	Dicotómica
Edad actual	Cuantitativa	Del latín aetas refiere al tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Años, meses y días cumplidos	Continua
Síntomas al diagnóstico	Cualitativa	Referencia subjetiva causada por un estado patológico: -Cefalea -Náusea -Vómito -Alteración del estado de alerta -Ataxia -Afección de Nervios craneales	1.- Sí 2.- No	Dicotómica
Localización de tumor	Cualitativa	Parte anatómica del cerebelo donde se aloja el tumor	1.-Hemisferio derecho 2.-Hemisferio izquierdo 3.-Vermis 4.-Piso del IV ventrículo 5.-Pedúnculo cerebeloso	Dicotómica
Tratamiento quirúrgico	Cualitativa	Manipulación mecánica de las estructuras	1.- Resección total 2.- Resección parcial	Dicotómica

		anatómicas con un fin médico		
Quimioterapia	Cualitativa	Administración de sustancias químicas para el tratamiento del cáncer	1.-Sí 2.-No	Dicotómica
Radioterapia	Cualitativa	Tratamiento del cáncer basada en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa).	1.-Sí 2.-No	Dicotómica
Resonancia magnética	Cualitativa	Es un estudio de imagen que utiliza imanes y ondas de radio potentes para crear imágenes del cuerpo.	1.-Sí 2.-No	Dicotómica
Tomografía	Cualitativa	Técnica exploratoria radiográfica que permite obtener imágenes radiológicas de una sección o un plano de un órgano.	1.-Sí 2.-No	Dicotómica
Recidiva	Cualitativa	Repetición de una enfermedad poco después de terminada la convalecencia.	1.-Sí 2.-No	Dicotómica
Estadificación	Cualitativa	Realización de exámenes y pruebas para determinar el grado de diseminación del cáncer en el cuerpo.	Clasificación Chang: Tumor T1 T2 T3 T3a T3b T4	Ordinal

			Metástasis M0 M1 M2 M3 M4	
--	--	--	--	--

ANALISIS ESTADÍSTICO.

Análisis estadístico: Se realizará estadística descriptiva para variables clínicas y demográficas, frecuencia y/o proporciones para variables nominales u ordinales, medias y desviaciones estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana. Se considerará estadísticamente significativo un valor de "P" menor o igual a 0.05. Los resultados se analizarán en Excel y GraphPad Prism 6.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que es un estudio retrospectivo, no se realizarán intervenciones terapéuticas y se utilizarán los datos clínicos de los pacientes previamente anonimizados, no se requiere de consentimiento informado para participar en este estudio, previo a su realización se solicitará autorización del comité de ética local. Los datos personales que identifican a cada paciente que ingrese al registro del estudio, se mantendrá en forma confidencial; únicamente en caso de que sea requerido ya sea por autoridades de la unidad hospitalaria, o del área de la salud, cada paciente no será identificado por su nombre, número de afiliación social, dirección o cualquier otra fuente directa de información personal. Para la base de datos del estudio a cada paciente se le asignará un código numérico de forma individual. La clave para cada código se encontrará en un archivo, bajo resguardo del investigador y del tutor. El producto de la recolección de información en esta investigación será registrada de la misma manera en un sistema de cómputo.

Durante el transcurso del estudio e investigación se recopilará información que ya se tiene en el servicio de neurocirugía. En caso de que los resultados del estudio sean publicados, la identidad de los pacientes que participan en el mismo será confidencial.

FACTIBILIDAD

En la institución se cuenta con los recursos humanos y materiales disponibles dentro de sus instalaciones para la realización del proyecto; consideramos además, un tiempo adecuado para la recolección de éstos.

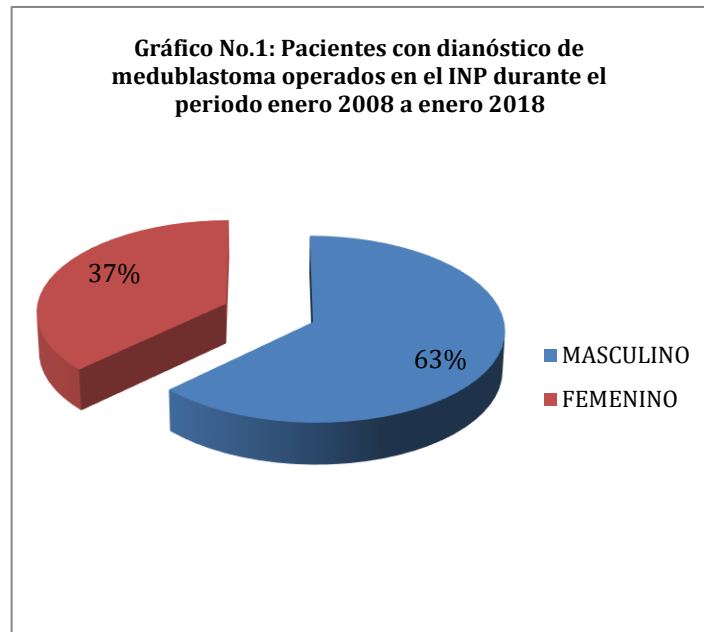
FINANCIAMIENTO

No aplica

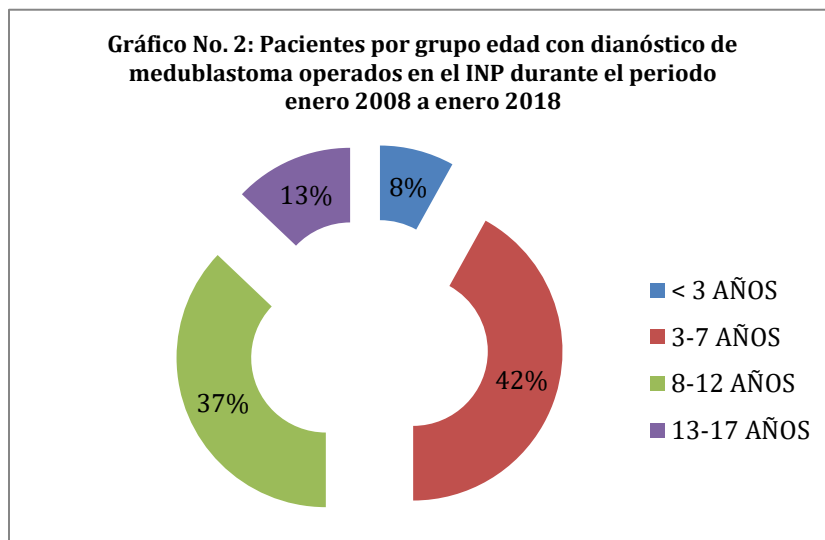
RESULTADOS

Se identificaron 62 pacientes atendidos en el servicio de neurocirugía del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2008 a enero de 2018 operados de tumor de fosa posterior y que se diagnosticó meduloblastoma. La edad promedio de los pacientes fue de 7.6 ± 4 años [6

meses – 16 años]. Se identificó una mayor frecuencia de casos en pacientes de sexo masculino que en el femenino 63% vs 37%, respectivamente (gráfica No1). Todos los pacientes ingresaron con datos clínicos sugestivos de hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia obstructiva. El tiempo de evolución, considerando desde el inicio de los síntomas fue de 3 ± 1 meses. En todos los casos se identificó cefalea intermitente y síndrome cerebeloso. De forma inicial, todos los pacientes requirieron de la colocación de un sistema de derivación ventrículo peritoneal de presión alta. El volumen de las lesiones neoplásicas determinado mediante estudios de resonancia magnética fue de $34 \pm 7\text{cm}^3$ [22-59 cm^3].

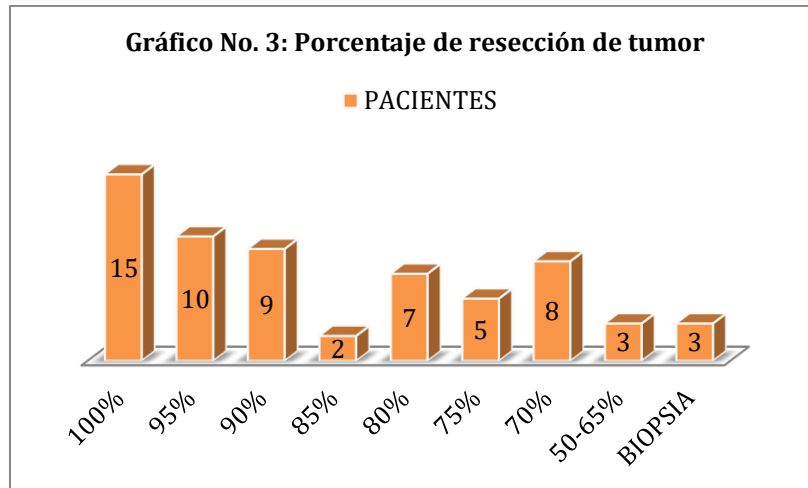


Gráfica No 1: Pacientes por género atendidos en el servicio de Neurocirugía, operados en el INP por tumor de fosa posterior, y con diagnóstico de Meduloblastoma. El 63% fueron del sexo masculino y 37% del género femenino.



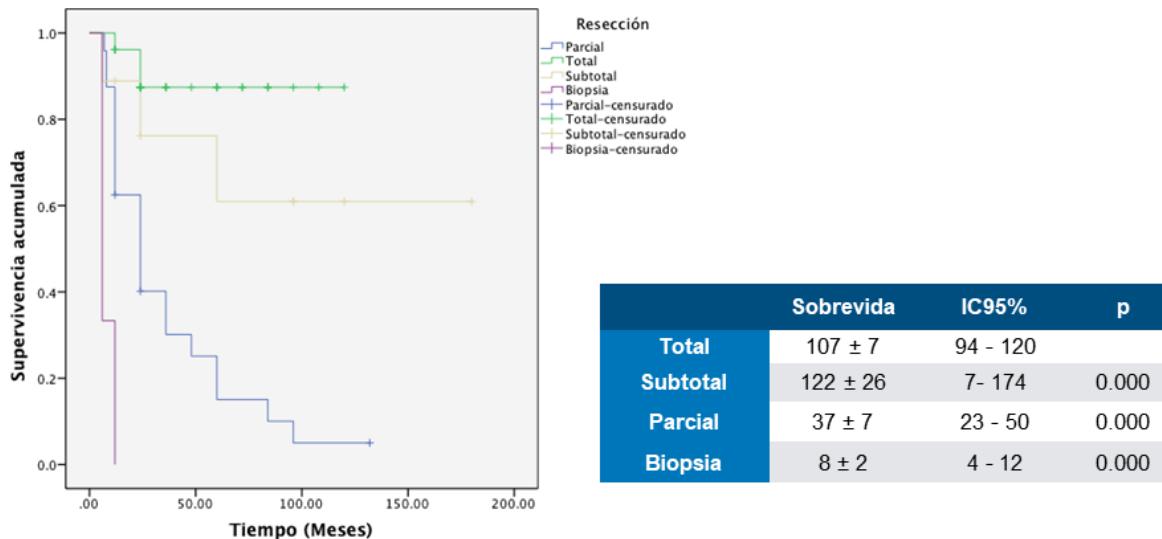
Gráfica No2: Distribución por edad de todos los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma operados durante el periodo de enero 2008 a enero 2018. El grupo de edad más frecuente en el que se diagnosticó meduloblastoma fue en el grupo de 3-7 años.

Se considera la resección total de la lesión cuando se reseca entre el 95 y 100% de la lesión; subtotal cuando la resección es entre el 90-94% y parcial cuando la resección fue menor del 89%. De los 62 pacientes identificados se realizó resección de la lesión en el 95% de los casos (n=59), en 3 pacientes solo se consideró la biopsia por estereotaxia. En los casos tratados de forma abierta, en el 90% (n=56) se realizó una craneotomía suboccipital media con remoción del arco posterior de C1 y plastía holgada de duramadre, en los casos restantes se realizaron craneotomías suboccipitales laterales (n=10). La resección de la lesión se realizó mediante un abordaje telo-velar (90%) o hemisférico (10%). En el 42 % de los casos (n=26) se realizó resección total, en el 15% (n=9) fue subtotal y en el 38% (n=24) parcial. De esta forma, en el 57% de los casos (n=35) se realizó resección de la lesión mayor al 90%. No se presentó ningún caso de mortalidad postoperatoria en el mes siguiente a la cirugía. En los 6 meses siguientes a la cirugía se presentaron 3 defunciones no relacionadas con el procedimiento quirúrgico.



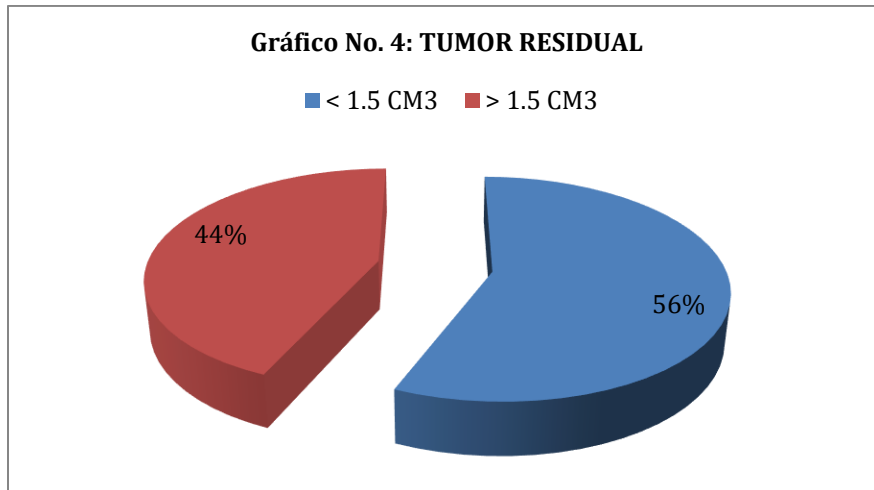
Gráfica No. 3: Se muestra el porcentaje de resección de tumor de todos los pacientes operados de fosa posterior con meduloblastoma. En 34 pacientes se resecó más del 90% del tumor, en 22 pacientes se resecó del 70-85% del volumen tumoral, en 3 pacientes se realizó resección menor al 65% y en 3 paciente solo se realizó toma de biopsia.

Gráfica No. 3.1: Efecto del tratamiento quirúrgico del meduloblastoma en la sobrevida de los pacientes.



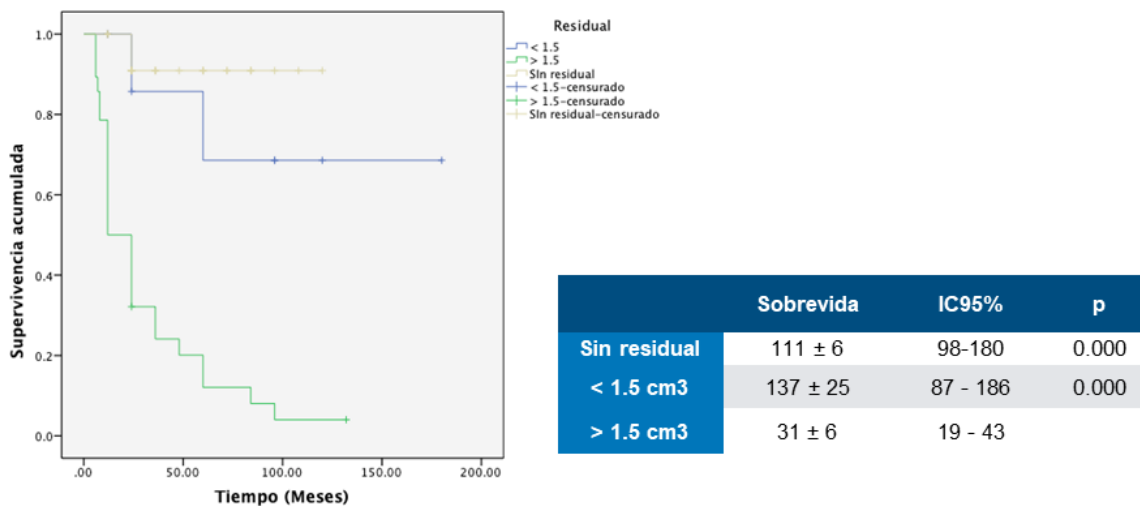
Gráfica No. 3.1: Gráfica donde observamos el efecto del tratamiento quirúrgico del meduloblastoma, observamos que los pacientes con resección subtotal presentan una mayor sobrevida con 122 meses en promedio, seguido por los pacientes con resección total con 107 meses de sobrevida. Los pacientes a los que solamente se realizó biopsia tienen el peor pronóstico con 8 meses de sobrevida.

Los estudios de resonancia magnética postoperatoria se realizaron durante las siguientes 4 semanas, incluyendo cráneo y médula espinal. En los estudios de imagen postoperatorios de cráneo, no se identificó tumor residual en el 40% de los casos (n=25). En los casos restantes, en el 14% de los casos (n=9) el tumor residual fue menor de 1.5 cm³ y en el 43% (28) fue mayor de 1.5 cm³. En los estudios de neuro-eje, se identificaron implantes espinales en el 45 % (n=28) de los casos.



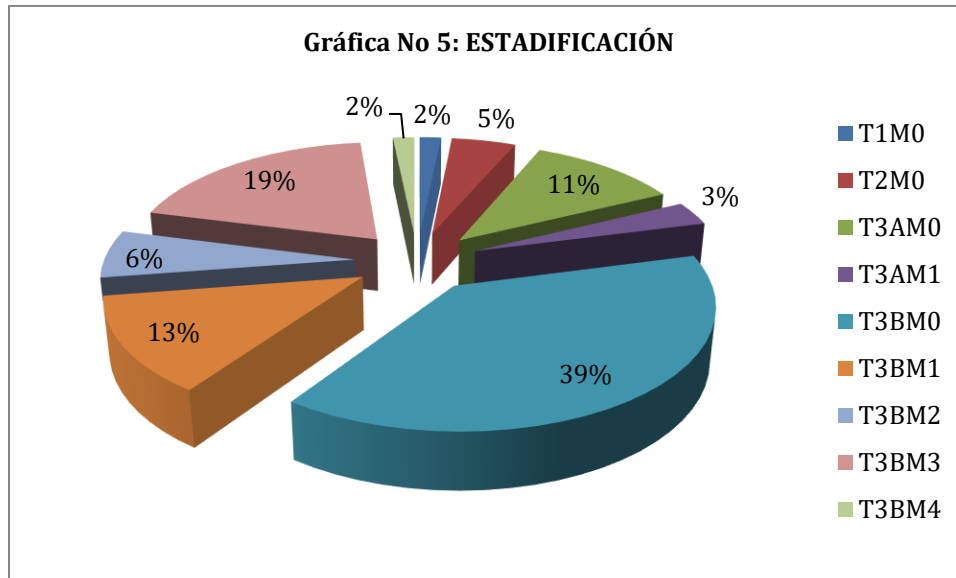
Gráfica No. 4: En la gráfica observamos que el 56% de los pacientes atendidos en el servicio de Neurocirugía con diagnóstico de meduloblastoma se logró la resección del tumor con un residual menor a 1.5 cm³ y el 44% el tumor residual fue mayor de 1.5 cm³.

Gráfica No. 4.1: Relación del Tumor residual y sobrevida de los pacientes con meduloblastoma.



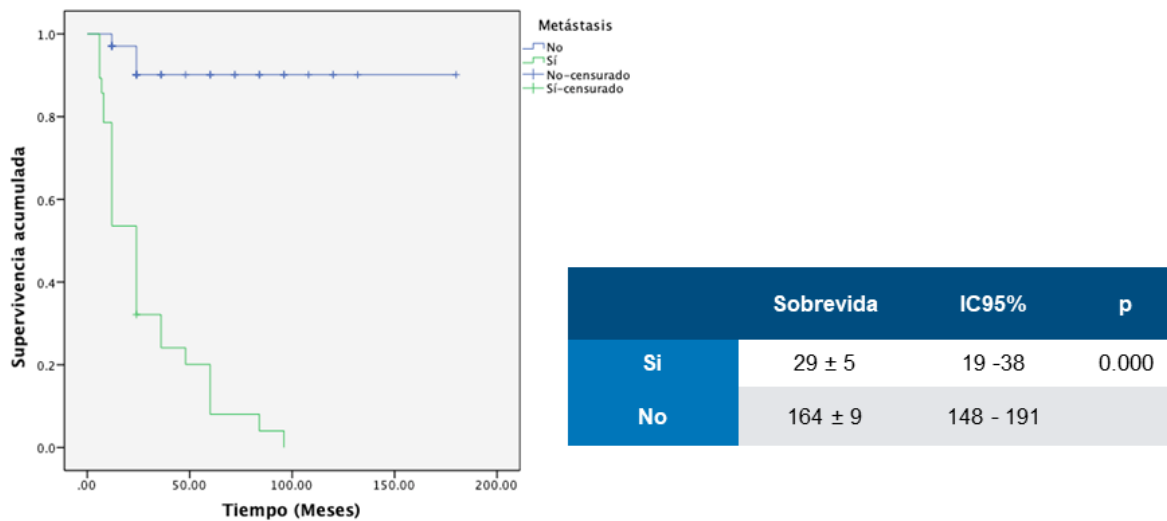
Gráfica No. 4.1: Gráfica que muestra la relación de la sobrevida de los pacientes operados de resección de meduloblastoma con el tumor residual, donde los pacientes con tumor residual <1.5 cm³, tienen mayor sobrevida de 137 meses en promedio en comparación con aquellos con tumor residual de >1.5 cm³ con tan solo 31 meses de sobrevida.

En los estudios de citología de LCR se identificaron células neoplásicas en el 45 % (n=28) de los casos. No se observó una correlación entre los hallazgos en la citología de LCR y la presencia de implantes espinales identificados por RM (Coeficiente de correlación de Pearson y prueba de Kappa).



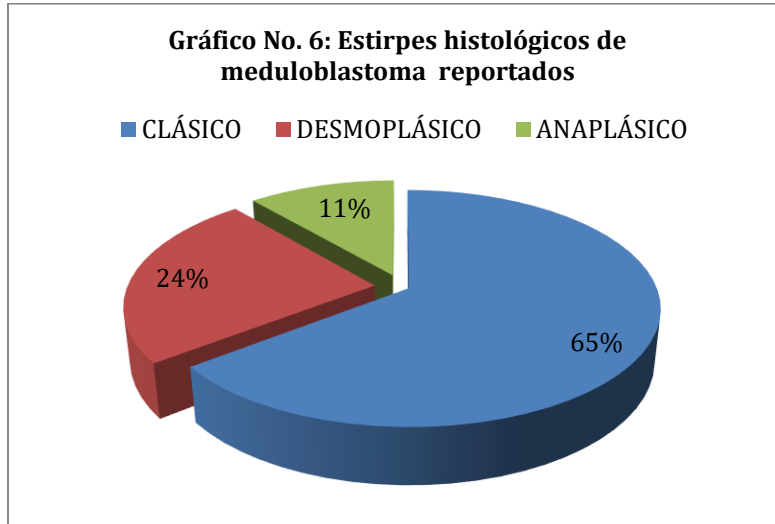
Gráfica No. 5: En éste gráfico observamos que la mayoría de los tumor son de un estadio T3BM0 con el 39%, seguido de T3BM3 19%, 13% T3BM1, 11% T3AM0, 6% T3BM2 respectivamente.

Gráfica No. 5.1: Metástasis al momento del diagnóstico de meduloblastoma y su relación con la sobrevida de los pacientes.



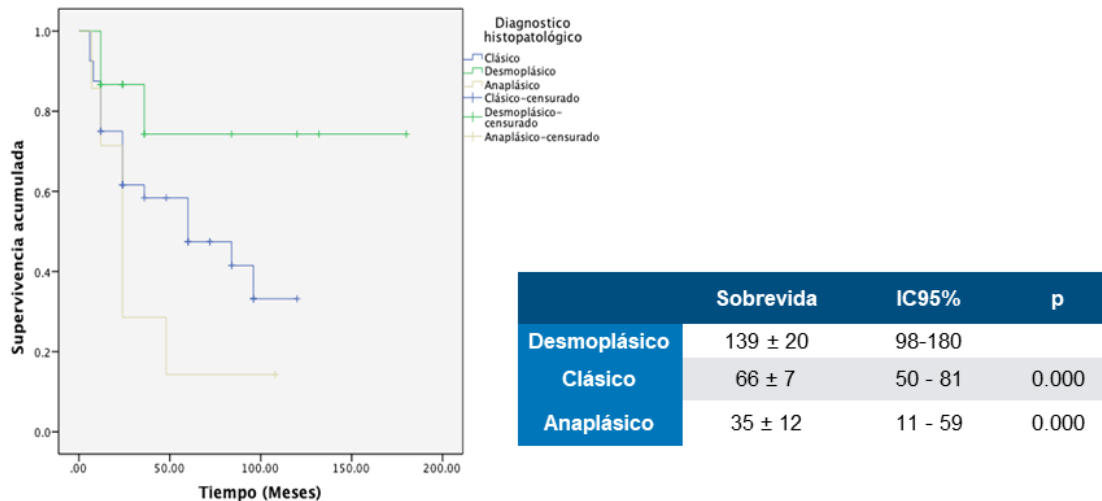
Gráfica No. 5.1: Los pacientes que presentan metástasis al momento del diagnóstico de meduloblastoma tienen peor pronóstico con una sobrevida de 29 meses en promedio en comparación de los pacientes sin metástasis al momento del diagnóstico con 164 meses de sobrevida.

Se identificaron 40 casos de meduloblastoma clásico (65 %), 15 casos de desmoplásico (24%) y 7 casos de anaplásico (11%). No se cuenta con clasificación molecular de los pacientes.



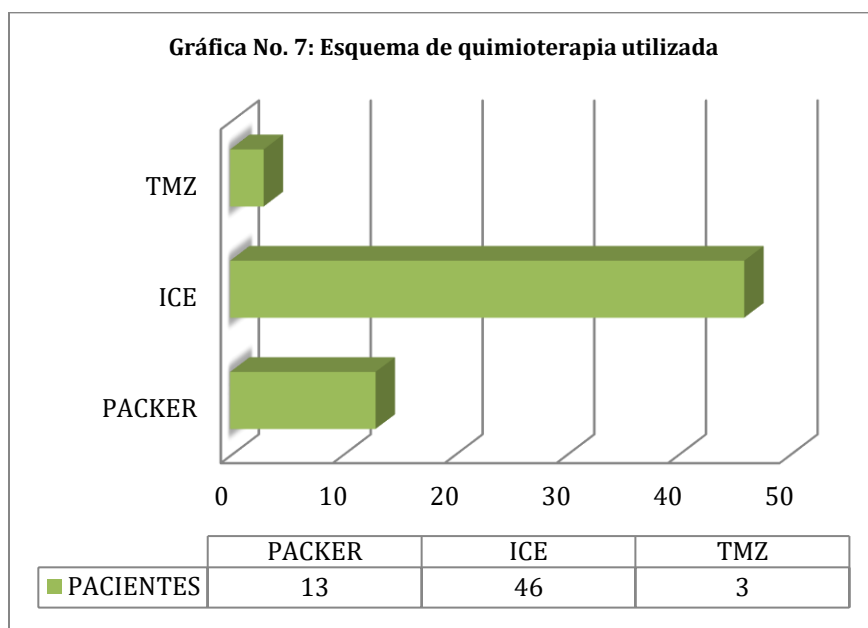
Gráfica No. 6: Principales subtipos histológicos de meduloblastoma diagnosticados, el subtipo Clásico fueron 65% de los casos, el desmoplásico 24% y 11% meduloblastoma anaplásico.

Gráfica No 6.1: Diagnóstico histopatológico y la relación con la sobrevida de los pacientes con meduloblastoma.



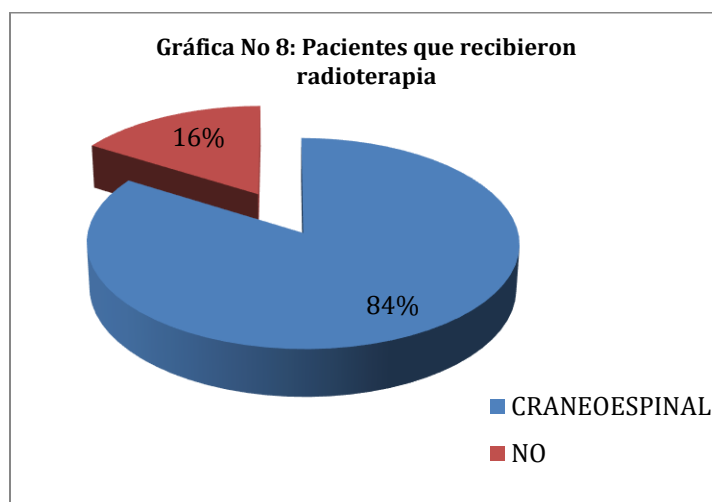
Gráfica No. 6.1: Relación de la sobrevida de los pacientes con meduloblastoma con el subtipo histopatológico, donde observamos una mayor sobrevida a los pacientes con meduloblastoma desmoplásico de 139 meses en comparación a los pacientes con meduloblastoma anaplásico con una sobrevida de 35 meses.

El 100% de los pacientes recibió tratamiento con quimioterapia. Se utilizó el esquema ICE en 46 casos (74%), Packer en 13 casos (21%) y temozolamida en 3 casos (5%), como tratamiento compasivo.



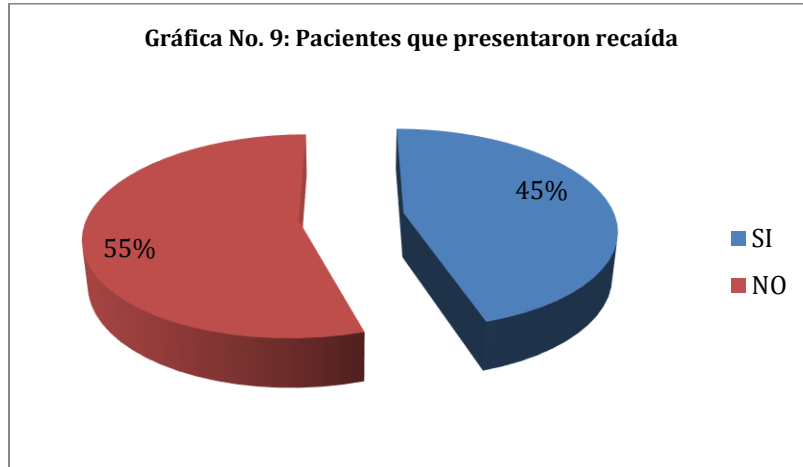
Gráfica No. 7: Se utilizó el esquema de quimioterapia ICE en 46 pacientes con meduloblastoma clasificados en el grupo de riesgo alto, esquema PACKER en 13 pacientes del grupo de riesgo bajo, y Temozolamida (TMZ) en 3 pacientes como tratamiento paliativo.

El 84% de los pacientes recibió tratamiento adyuvante con radioterapia (n=52). En el 16% de los casos (n=10) no se ofreció tratamiento por ser menores de 3 años. La dosis de radioterapia administrada fue de 53.6 ± 0.58 Gy [34 – 55 Gy]. En 14 pacientes se realizó trasplante de médula ósea (23%).



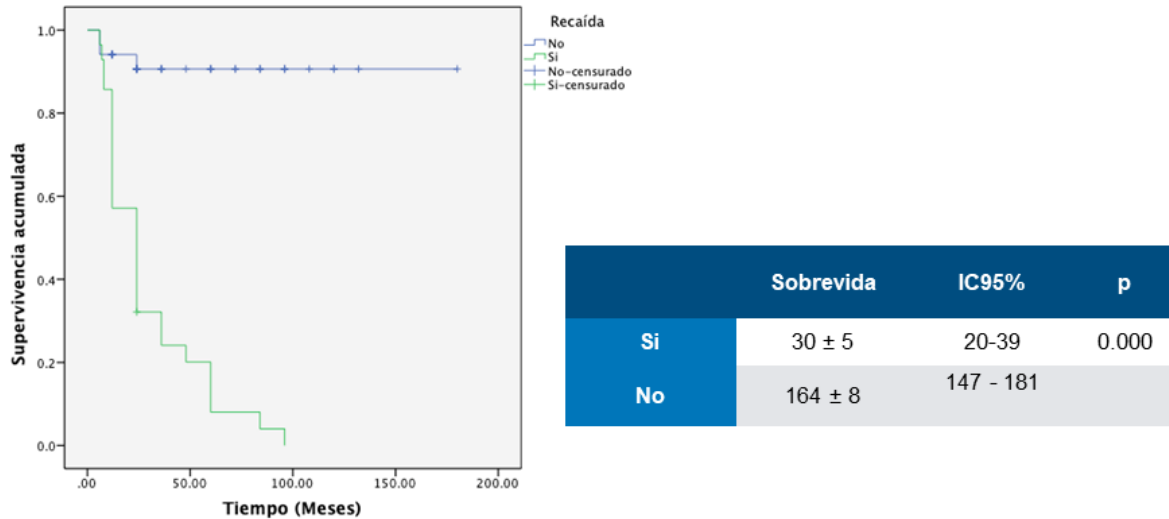
Gráfica No 8. De todos los pacientes operados por tumor de fosa posterior con diagnóstico de meduloblastoma el 52 pacientes el 84% recibió radioterapia craneoespinal y 10 pacientes el 16% debido a que eran menores de 5 años.

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 3.6 ± 3.2 años [6 meses – 15 años]. En el 32 % de los casos (n=20) el seguimiento es mayor a 5 años. Durante el seguimiento de los pacientes se identificó recaída en 28 de los casos (45%).



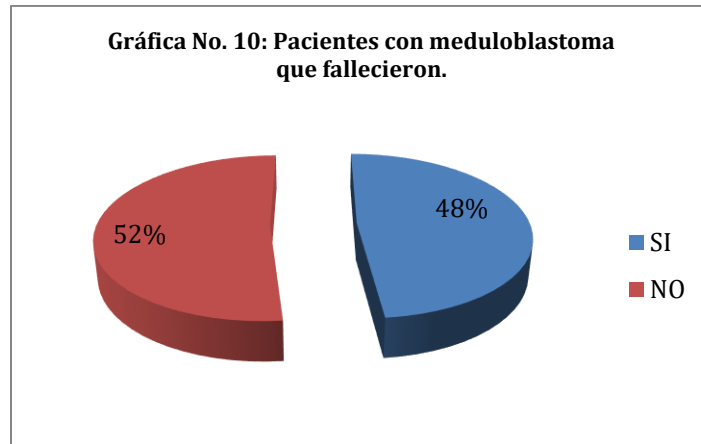
Gráfica No. 9: De todos los pacientes que se operaron y diagnosticaron meduloblastoma el 55% de los pacientes no presentó recaída.

Gráfica No. 9.1: Relación de la supervivencia en pacientes con meduloblastoma con recaída.



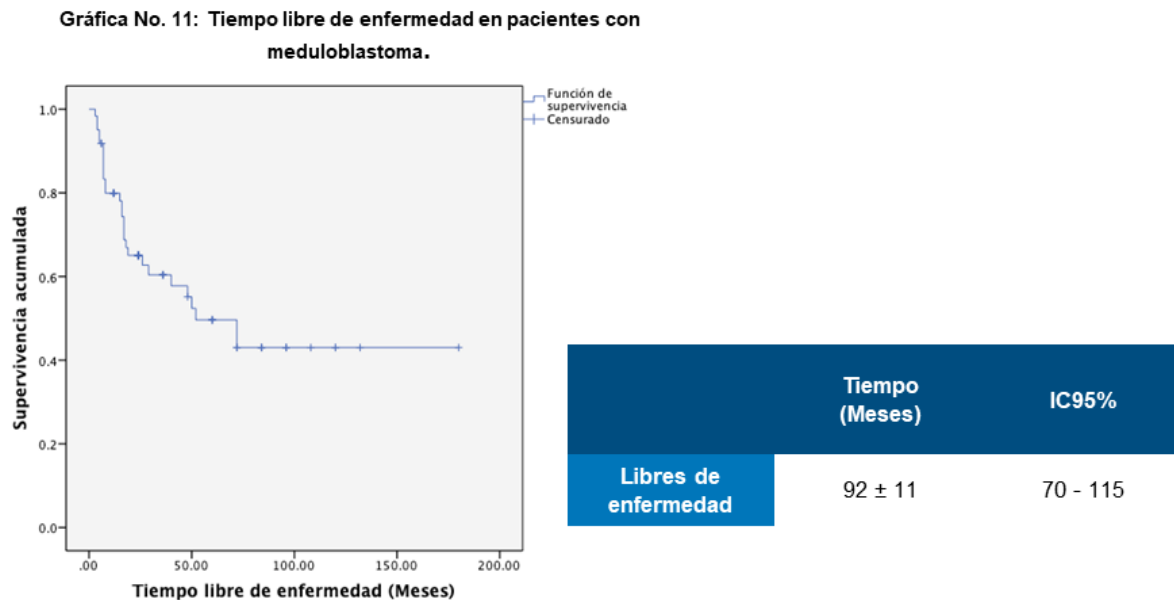
Gráfica No. 9.1: Los pacientes que presentaron recaída tienen peor pronóstico ya que la supervivencia posterior a éste es de 30 meses en promedio, en comparación a los pacientes que no presentaron recaída con una supervivencia en 164 meses aproximadamente.

Durante el seguimiento de los pacientes se identificaron 30 defunciones (48 %). No se identificaron defunciones en los 6 meses siguientes al procedimiento quirúrgico. Durante el seguimiento de los pacientes, se observó una mayor mortalidad en los pacientes en quienes solo se realizó toma de biopsia (n=3; 100%), seguidos en frecuencia de los casos de resección parcial (n=21; 87%) y subtotal (n=3; 30%) y total (n=3; 11%), [Prueba Chi² de Pearson 32.85, p= 0.000].



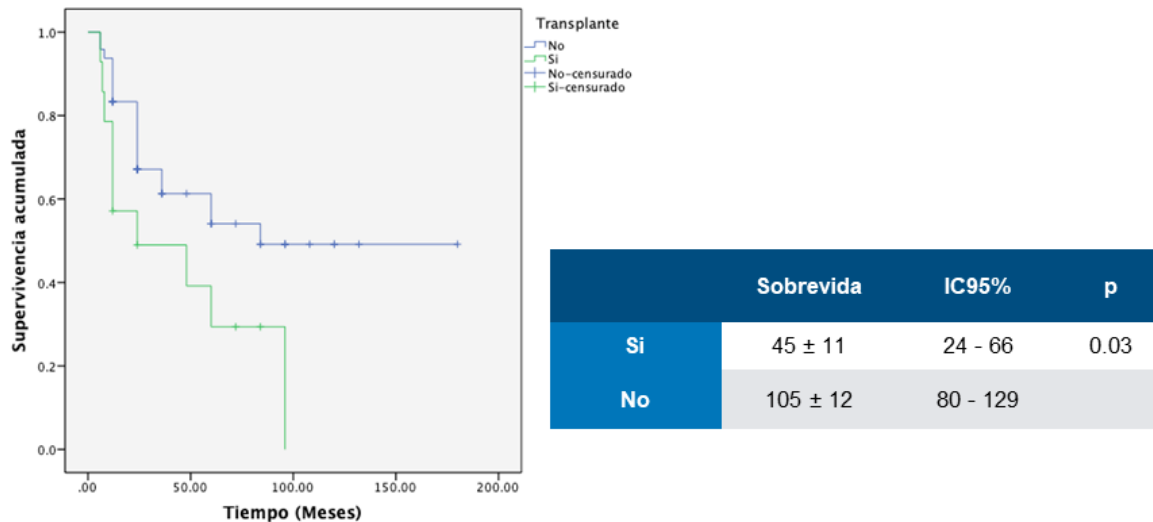
Gráfica No. 10: De todos los pacientes que se fueron operados de tumor de fosa posterior y que se diagnosticó meduloblastoma, el 48% de los pacientes fallecieron.

El tiempo de sobrevida de los pacientes incluidos fue de 92 ± 10.9 meses [IC95%: 70-113 meses]. De acuerdo con el tratamiento quirúrgico realizado, la sobrevida de los pacientes estuvo relacionada con el porcentaje de resección de la lesión durante la primera cirugía. Tabla 1. Los pacientes a quienes se realizó toma de biopsia mostraron una sobrevida menor en comparación con el resto de modalidades de tratamiento ($p=0.000$, Método de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank). Los pacientes con mayor sobrevida fueron aquellos con resección subtotal y total (mayor al 90%).



Gráfica No. 11: Se observa en estudio que el tiempo libre de enfermedad de todos los pacientes con meduloblastoma en promedio es de 92 meses.

Gráfica No. 12: Trasplante de médula ósea y sobrevida de pacientes con meduloblastoma.



Gráfica No. 12: Se observa que la sobrevida disminuye en los pacientes que se les realizó trasplante de médula ósea a tan solo 45 meses. La mayoría de éstos pacientes presentaron múltiples complicaciones aunado a la morbilidad que se presenta con la quimioterapia por lo que muchos pacientes murieron por complicaciones secundarias a éstos como sepsis grave por neutropenia severa.

Tabla 1. Sobrevida de pacientes y modalidades de tratamiento quirúrgico.			
	Sobrevida (meses)		
Resección	Promedio	IC95%	p
Biopsia (n=3)	8 ± 2	4-12	0.000*
Parcial (n=24)	37 ± 7	23 – 50	0.000*
Subtotal (n=9)	122 ± 26	70 – 174	0.000*†
Total (n=26)	107 ± 6	94 – 129	0.000*†

* Método de Kaplan Meier y prueba de Log-Rank. † No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos.

Se observó una mayor frecuencia de recaída de la enfermedad en los pacientes operados de resección parcial de la lesión en comparación con los pacientes con resección subtotal y total (91% vs 50 y 8%, respectivamente con $p=0.000$; Prueba Chi² de Pearson).

En los pacientes con recaída se observó un menor tiempo de sobrevida en comparación con en comparación con los otros pacientes (30 ± 4 meses [IC95%: 20-39 meses] vs 164 ± 8 meses [IC95%: 147-181 meses], respectivamente; $p=0.007$; Método de Kaplan-Meier y Prueba de Log-Rank).

En 28 pacientes se presentó recaída de la enfermedad. En el 40 % ($n=11$) se realizó trasplante de médula ósea. En los pacientes que recibieron trasplante de médula ósea se identificó un menor tiempo de sobrevida (44 ± 10 meses (IC 95%: 23-66 meses) vs 104 ± 12 meses (IC 95%: 80-129 meses); $p=0.30$, método de Kaplan-Meier y Log-Rank).

DISCUSIÓN

El Meduloblastoma (MB) es 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 mayoría de las veces ocurre dentro de la primera década de la vida y ocurre con mayor frecuencia en el sexo masculino: 2:1. En éste estudio se encontraron 283 pacientes que se operaron por un tumor de fosa posterior, de los cuales 62 pacientes se diagnosticó meduloblastoma. De estos 39 pacientes eran niños que corresponde al 63% y 23 niñas el 37% de los pacientes; muy similar a la mayoría de las citas bibliográficas consultadas (23).

El MB constituye alrededor del 20% de los tumores cerebrales en niños, la mayoría de las veces ocurre dentro de la primera década de la vida y la mitad se presentan en niños menores de 5 a 6 años de edad, su pico de incidencia es a los 5 años. En nuestro estudio el grupo de edad fue de 3-7 años, seguido del grupo de 8-12 años y 13-17 años; éstos intervalos de edad es factor pronóstico para que el paciente ingrese al grupo de menor riesgo influyendo en la supervivencia global (7,14).

La cirugía desempeña un papel primordial que definitivamente interviene directamente en el pronóstico. [39,40] Por lo tanto, es una piedra angular del tratamiento en manos de neurocirujanos pediatras con experiencia. 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. En nuestro estudio de los 62 pacientes sometidos a cirugía: en 34 pacientes se pudo resear más del 90% del tumor, en 22 pacientes el 70-85% del volumen tumoral, en 3 pacientes se realizó resección del 50-65% y solo en 3 pacientes se realizó toma de biopsia.

Clásicamente, el meduloblastoma se ha clasificado según su histología: clásico, desmoplásico/nodular, de extensa modularidad, anaplásico o de células grandes, observándose peor pronóstico en la variante anaplásica y de células grandes (4), y pronóstico favorable en los meduloblastomas desmoplásicos (12, 23). En nuestro estudio así como en la mayoría de la bibliografía (8, 34), persiste el subtipo Clásico que se observa en el 65% de los casos, seguido por el desmoplásico con 24% y 11% se reportó meduloblastoma anaplásico. Estos datos también son coincidentes en los niños que están

dentro del rango de edad de 3-7 años y con reporte de meduloblastoma desmoplásico lo cual aumenta el pronóstico en la sobrevida (18,25).

El pronóstico de este tumor está estrechamente relacionado con 3 factores clínicos principales: la edad del paciente, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y la existencia de tumor residual tras la cirugía, observándose peor pronóstico en menores de 3-5 años, en pacientes con enfermedad diseminada o con resto tumoral $> 1,5 \text{ cm}^3$ (9,10). Nosotros demostramos que de todos nuestros procedimientos quirúrgicos el 56% de los pacientes el tumor residual fue menor a 1.5 cm^3 dentro de un rango de edad mayor de 3 años, con la presencia de una estadificación T3BM0 (gráfico 6); por lo que nuestros pacientes tienen un buen pronóstico para la sobrevida. Algo notable que encontramos es que los estadios T3BM3 19%, 13% T3BM1, son de pronóstico reservado y el resto presentaron tumores pequeños sin metástasis pueden tener una mejor sobrevida.

La recurrencia de los tumores cerebrales infantiles no es poco común y puede suceder muchos años después del tratamiento inicial (60). 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 entidades tales como un tumor secundario o la necrosis del cerebro relacionada con el tratamiento pueden no distinguirse clínicamente de una recurrencia del tumor. 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.

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 (6, 26, 47). 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 (6,26).

El esquema de tratamiento recomendado para meduloblastoma de riesgo bajo (Packer) comprende:

- Día 0 CDDP 75 mg/m^2 , IV
- Día 1,7,14 VCR 1.5 mg/m^2 , máximo 2 mg, IV en bolo
- Días 21, 22, Ciclo 1 gr/m^2 , IV durante 60 minutos por día

El meduloblastoma es un tumor radiosensible. Debido a esto, el uso de radioterapia principalmente hiperfraccionada constituye la otra piedra angular en el tratamiento de estos tumores (43,44). Los campos a radiar son cráneo (36 Gy), neuroeje completo (23.4 Gy) y fosa posterior 54 a 55.8 Gy. En nuestra institución tradicionalmente hemos utilizado estas dosis. Sin embargo, a finales de los años ochenta sólo utilizábamos cirugía y radioterapia, pudiendo demostrar posteriormente que el agregar quimioterapia mejoraba la supervivencia (39). 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 (25,45). Las técnicas más recientes con radioterapia conformacional (46) permiten administrar la dosis completa al tumor primario, reduciendo la dosis de radiación a la cóclea y al eje hipotálamo-hipofisario.

CONCLUSIONES

El meduloblastoma es el tumor cerebral más frecuente en los niños, supone el 15-20% de todos los tumores del SNC. Es de origen neuroectodérmico y de localización infratentorial. Aproximadamente el 75% asienta en el vermis cerebeloso y crece hacia el cuarto ventrículo. En nuestro estudio se pudo confirmar al igual que en reporte de otras literaturas que más frecuente en los varones (63%) y la mediana de edad de presentación se sitúa alrededor de los 7.6 ± 4 años. Todos los pacientes ingresaron con datos clínicos sugestivos de hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia obstructiva y síndrome cerebeloso por lo que todos los pacientes requirieron de la colocación de un sistema de derivación ventrículo peritoneal. En la última década se ha producido un importante aumento de la supervivencia del meduloblastoma en nuestro centro, gracias a los avances técnicos para la cirugía que ayudan a una mayor resección tumoral así como avances para el manejo adyuvante como lo es la quimioterapia y radioterapia. El pronóstico de este tumor está estrechamente relacionado con 3 factores clínicos principales: la edad del paciente, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y la existencia de tumor residual tras la cirugía, observándose peor pronóstico en menores de 3-5 años, en pacientes con enfermedad diseminada o con resto tumoral $> 1,5 \text{ cm}^3$. Los pilares del tratamiento son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, con diferentes esquemas terapéuticos según los factores de riesgo mencionados.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en nuestro juicio. Declaramos, además, no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación. Asimismo, las personas o instituciones que hayan participado en la recolección y análisis de la información, o en la preparación del manuscrito (en caso de que las hubiera), han sido identificadas en los agradecimientos y han aceptado dicha mención; en caso de tratarse de un estudio con seres humanos, manifestamos que se obtuvo la aprobación del Comité de Ética Institucional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17:484.
2. Thompson EM, Bramall A, Herndon JE 2nd, et al. The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review. *J Neurooncol* 2018; 139:523.
3. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:1581.
4. Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM, et al. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:3079.
5. St Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:727.
6. Yuh GE, Loredó LN, Yonemoto LT, et al. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *Cancer J* 2004; 10:386.
7. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:599.
8. Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, et al. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol* 2011; 6:58.
9. Brown AP, Barney CL, Grosshans DR, et al. Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86:277.
10. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy: A Comparison of Disease Control and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94:133.
11. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 2016; 17:287.
12. Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR, et al. Comparing Intelligence Quotient Change After Treatment With Proton Versus Photon Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors. *J Clin Oncol* 2016; 34:1043.
13. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18:3004.
14. Kortmann RD, Köhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:269.
15. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4202.
16. Michiels EM, Schouten-Van Meeteren AY, Doz F, et al. Chemotherapy for children with medulloblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1:CD006678.
17. Packer RJ, Zhou T, Holmes E, et al. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol* 2013; 15:97.
18. Nageswara Rao AA, Wallace DJ, Billups C, et al. Cumulative cisplatin dose is not associated with event-free or overall survival in children with newly diagnosed average-risk medulloblastoma treated with cisplatin based adjuvant chemotherapy: report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:102.

19. Robertson PL, Murasko KM, Packer RJ, et al. Prospective study of the cerebellar mutism syndrome after posterior fossa surgery in two large cohorts of medulloblastoma. *Ann Neurol* 2002; 52:S115.
20. Ris MD, Packer R, Goldwein J, et al. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19:3470.
21. Michalski JM, Janss A, Vezina G, et al. Results of COG ACNS0331: A phase III trial of involved-field radiotherapy (IFRT) and low dose craniospinal irradiation (LD-CSI) with chemotherapy in average-risk medulloblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96S:Abstr LBA2.
22. Kann BH, Park HS, Lester-Coll NH, et al. Postoperative Radiotherapy Patterns of Care and Survival Implications for Medulloblastoma in Young Children. *JAMA Oncol* 2016; 2:1574.
23. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2648.
24. von Bueren AO, Kortmann RD, von Hoff K, et al. Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters. *J Clin Oncol* 2016; 34:4151.
25. Esbenshade AJ, Kocak M, Hershon L, et al. A Phase II feasibility study of oral etoposide given concurrently with radiotherapy followed by dose intensive adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed high-risk medulloblastoma (protocol POG 9631): A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64.
26. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:813.
27. Sung KW, Lim DH, Son MH, et al. Reduced-dose craniospinal radiotherapy followed by tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2013; 15:352.
28. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:566.
29. Goldwein JW, Radcliffe J, Johnson J, et al. Updated results of a pilot study of low dose craniospinal irradiation plus chemotherapy for children under five with cerebellar primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:899.
30. Douglas JG, Barker JL, Ellenbogen RG, Geyer JR. Concurrent chemotherapy and reduced-dose cranial spinal irradiation followed by conformal posterior fossa tumor bed boost for average-risk medulloblastoma: efficacy and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:1161.
31. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352:978.
32. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvret A, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005; 6:573.
33. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:7621.
34. Padovani L, Sunyach MP, Perol D, et al. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:433.
35. Franceschi E, Bartolotti M, Paccapelo A, et al. Adjuvant chemotherapy in adult medulloblastoma: is it an option for average-risk patients? *J Neurooncol* 2016; 128:235.

36. Kann BH, Lester-Coll NH, Park HS, et al. Adjuvant chemotherapy and overall survival in adult medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2017; 19:259.
37. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study. *Eur J Cancer* 2013; 49:893.
38. Beier D, Proescholdt M, Reinert C, et al. Multicenter pilot study of radiochemotherapy as first-line treatment for adults with medulloblastoma (NOA-07). *Neuro Oncol* 2018; 20:400.
39. Perreault S, Lober RM, Carret AS, et al. Surveillance imaging in children with malignant CNS tumors: low yield of spine MRI. *J Neurooncol* 2014; 116:617.
40. Kadota RP, Mahoney DH, Doyle J, et al. Dose intensive melphalan and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:675.
41. Sethi RV, Giantsoudi D, Raiford M, et al. Patterns of failure after proton therapy in medulloblastoma; linear energy transfer distributions and relative biological effectiveness associations for relapses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88:655.