

11235

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

**EXPERIENCIA CON UN ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA
MEDULOBLASTOMA BASADO EN CICLOFOSFAMIDA CARBOPLATINO Y
ETOPOSIDO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ONCOLOGIA
PEDIATRICA

Presenta

Dra. Elisa María Dorantes Acosta



Directora de tesis: Dra. Aurora Medina Sanson

Y.R. Peña

Agosto 2005



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



0350915



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedico esta tesis
A Dios, a mis padres Jesús y Elizabeth, por su amor infinito
A Anita y a Lili gracias por hacerme feliz
A Carlos por ser quien eres
Por su ayuda, enseñanzas y apoyo: Dra. Medina Muchas gracias
A mis maestros de Oncología Dr. Gallegos Dr. Juárez Dra. Zapata Dr. Perales
Por su apoyo constante durante toda mi residencia Gracias Dr. Sadowinski
Un agradecimiento especial a los niños del Hospital Infantil

INDICE

Introducción

Marco teórico

Antecedentes históricos

Clasificación

Definición

Epidemiología

Etiología

Genética y herencia

Biología molecular

Histopatología

Cuadro clínico

Exploración física

Patrones de diseminación

Evaluación diagnóstica

Estadificación

Factores pronósticos

Grupos de riesgo

Tratamiento

Cirugía

Radioterapia

Riesgo estándar

Alto riesgo

Niños menores de tres años

Quimioterapia

Riesgo estándar

Alto riesgo

Reradiación

Secuelas

Meduloblastoma recurrente

Material y métodos

Justificación

Objetivos

Hipótesis

Diseño

Población objetivo

Población ilegible

Criterios de selección

Variables

Procedimiento

Resultados

Discusión

Conclusiones

Sección de tablas y gráficos

EXPERIENCIA CON UN ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA MEDULOBLASTOMA BASADO EN CICLOFOSFAMIDA CARBOPLATINO Y ETOPOSIDO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

INTRODUCCION

Los tumores primarios de SNC son un grupo diverso de enfermedades, que en conjunto constituyen el tumor sólido más común de la niñez. Se desconoce la causa de la gran mayoría de los tumores cerebrales que ocurren en la edad pediátrica. Estos tumores se clasifican de acuerdo a su histología, pero la localización del tumor y su extensión son factores importantes que afectan el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

Según reportes del National Cancer Institute, aproximadamente el 50% de los tumores cerebrales en los niños son infratentoriales y de estos, las tres cuartas partes están situados en el cerebelo o cuarto ventrículo.

MARCO TEORICO

Antecedentes Históricos

El tratamiento de los tumores del sistema nervioso central (SNC) es una modalidad relativamente nueva.

La literatura oncológica más antigua que se conoce data de un papiro del año 1600 a.C. donde se describen algunos procesos inflamatorios que probablemente correspondan a enfermedades oncológicas. En el año 1552 a.C. el papiro de Ebers incluye entre sus descripciones a un tumor de una extremidad.

Hipócrates (460-370 a.C) hace descripciones de padecimientos oncológicos, como el cáncer cervicouterino, de mama, de piel, y cáncer gástrico; de hecho, el término cáncer data de la escuela hipocrática. La palabra deriva de "carcinus", que significa "cangrejo", un termino utilizado en medicina para describir las molestias causadas por procesos crónicos como las úlceras. Fue Celso (25 a.C-50 d.C) quien modificó el término carcinus a cáncer e introdujo el término de carcinoma. Galeno (130 d.C-200

d.C) utilizó la palabra "oncos" por primera vez para referirse a los procesos relacionados con el cáncer.

En s .XVII, durante el renacimiento, se publicaron varios manuales quirúrgicos en los que se destacan técnicas ilustradas para reseca tumores.

En el siglo XVIII Henri Francois LeDran, miembro de la escuela francesa, introdujo la teoría de que los tumores pueden tener diseminación local o a través de los linfáticos éste fue un concepto de metástasis que revolucionó la historia de la medicina.

Giovanni Battista Morgagni a la edad de 79 años publicó su trabajo (De Sedibus et Causis Murborum, 1761) Estos hallazgos se relacionan descripciones de autopsia junto con la historia clínica

En el s XIX John Abercrombie (1780-1844) publicó el primer trabajo de patología del cerebro y espina dorsal

El primer atlas de neuropatología fue publicado por Robert Hooper (1773-1835)

En 1828 Robert Carswell (1793-1857) incluye en sus lecciones de patología algunos ejemplos de carcinomatosis cerebral.

Carl Wernicke y Paul Broca hicieron asociaciones entre alteraciones como lesiones en hemisferio izquierdo y afasia.

Los hallazgos de patología moderna inician con los descubrimientos del patólogo alemán Rudolf Virchow (cada célula proviene de otra célula) y los avances en los actos quirúrgicos inician con los descubrimientos de Lister sobre técnicas de antisepsia

El 27 de julio de 1879 Macewen, un cirujano en Glasgow operó exitosamente una lesión cerebral de una paciente de 14 años con un tumor supraorbitario,

La clasificación de los tumores cerebrales, como la conocemos actualmente fue propuesta en sus inicios por un neurocirujano norteamericano llamado Harvey Cushing, la cual se basa en las características histopatológicas.

El descubrimiento de los rayos X fue un avance significativo en el abordaje de los tumores cerebrales y posteriormente la introducción de la tomografía computarizada por Sir Godfrey N. Hounsfield, dando lugar a los avances de la era moderna en el abordaje y tratamiento de los tumores cerebrales dentro de los que encontramos el meduloblastoma.

El meduloblastoma es el tumor de fosa posterior más común en la infancia y uno de los tumores sólidos más comunes en pediatría. El término "Meduloblastoma" refleja la aseveración de Bailey y Cushing sobre el origen de esta neoplasia derivada del meduloblasto, una célula totipotencial. Este tumor fue posteriormente clasificado por Rorke y colaboradores como un Tumor neuroectodérmico primitivo, por lo que actualmente el término "meduloblastoma" y tumor neuroectodérmico primitivo infratentorial" pueden ser usados en forma indistinta.

En el tratamiento del meduloblastoma la cirugía juega un papel fundamental en el pronóstico de estos pacientes, junto con la quimioterapia y radioterapia, siendo el tratamiento de esta enfermedad de carácter multidisciplinario.

Durante los últimos 25 años, los avances en la cirugía y en la terapéutica adyuvante han incrementado la supervivencia libre de enfermedad en meduloblastoma de menos del 20% a más del 70% , por lo que actualmente las modificaciones al tratamiento lo que buscan es disminuir la morbilidad asociada.

Clasificación

A lo largo de décadas se han hecho varios intentos para clasificar a las neoplasias del SNC, casi todas ellas limitadas a aspectos morfológicos(1,2,3). El incremento en los recursos para el diagnóstico, incluyendo técnicas de inmunohistoquímica, los estudios citogenéticos y diversos marcadores moleculares, han permitido un mejor entendimiento y clasificación de estas neoplasias.

Una de las clasificaciones más empleadas es la clasificación de la OMS(4) (Cuadro 1), que contempla a todas la neoplasias que es posible encontrar en el SNC, incluyendo tumores de tejido neural o extraneural, primarios, metastáticos o que pueden invadir el SNC por contigüidad.

En los niños, las neoplasias gliales representan aproximadamente el 50% de todos los tumores del SNC y estas incluyen tumores de bajo y alto grado. El Meduloblastoma (MB) constituye el tumor maligno más frecuente en los niños y aproximadamente 40% de las neoplasias de la fosa posterior.

El *Nacional Cancer Institute* (NCI) en Estados Unidos clasifica a los tumores cerebrales por su localización:

Tumores Infratentoriales (de fosa posterior) :

1. *Astrocitoma cerebeloso, por lo general pilocítico, pero también fibrilar y con menor frecuencia de alto grado.*
2. *Meduloblastoma, que es un Tumor neuroectodérmico Primitivo de la fosa posterior*
3. *Ependimoma, con sus variedades celular, papilar, células claras, tancítico o anaplásico.*
4. *Glioma del tallo encefálico.*
5. *Tumores teratoides/rabdoides atípicos.*

Tumores supratentoriales, que comprenden tumores de la región selar o supraselar, de los hemisferios cerebrales y otras áreas del cerebro:

1. Craneofaringioma.
2. Gliomas diencefálicos (tumores centrales que implican el quiasma, hipotalámico, talámico o ambos)
3. Tumores de células germinales (germinoma o no germinomatoso).
4. Astrocitoma cerebral hemisférico o glioma de bajo grado
5. Astrocitoma de algo grado o maligno (astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme)
6. Glioma mixto
7. Oligodendroglioma
8. Tumor neuroectodérmico primitivo (como el neuroblastoma cerebral, pineoblastoma, ependimoma).
9. Ependimoma (celular o anaplásico).
10. Meningioma.
11. Tumores del plexo coroideo (papiloma y carcinoma).
12. Tumores parenquimales pineales (pineocitoma o tumor parenquimal pineal mixto).
13. Tumor glial neuronal y neuronal mixto (ganglioglioma, ganglioglioma desmoplásico infantil, tumor neuroepitelial disembrionárico).
14. Metástasis (poco común) de neoplasias malignas extraneurales.

Definición

El Meduloblastoma (MB) es un tumor neuroectodérmico primitivo de la fosa posterior. Representa 20-30% de todos los tumores del sistema nervioso central y constituye la neoplasia maligna del SNC más común en niños y aproximadamente el 40% de todos los tumores de fosa posterior.

Es un tumor del neuroepitelio embrionario que crece en el cerebelo y que tiene tendencia a diseminarse a través del sistema nervioso central(5)

Epidemiología

En los Estados Unidos, la incidencia de MB es de aproximadamente 250 casos nuevos por año. Según el SEER, la incidencia por millón de habitantes para pacientes de 0-14 años es de 6.1 para niños comparado con 4.5 para las niñas. No hay estadísticas internacionales exactas, pero se sugiere que la frecuencia de los tumores del SNC oscila en un rango de 2.5 - 4 casos por 100 000 niños por año y de ellos aproximadamente 18% son MB(6)

El pico de incidencia se encuentra entre los 3 y 5 años, aunque este tumor puede ser diagnosticado en adolescentes y adultos, la mayoría de los casos ocurren en la primera década de la vida y aproximadamente el 80% de los pacientes se diagnostican antes de los 15 años de edad. El género masculino resulta más afectado que el femenino(7)

En una revisión de todos los casos nuevos de tumores sólidos diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero de 1996 a diciembre de 2000(8) en la que se analizaron, edad, diagnóstico, variedad histológica y localización del tumor, se encontró que de 783 tumores sólidos, de los cuales la mayoría correspondieron a tumores del sistema nervioso central

Etiología

Se sugiere que esta neoplasia se origina de células de la capa granular externa del cerebelo debido a que se han encontrado datos de proliferación de precursores neuronales en esta capa y que estos mutan esporádicamente a células de meduloblastoma.

Otra hipótesis es que los meduloblastomas tienen más de una célula de origen, esto se basa en estudios de inmunoreactividad a proteínas de unión a calcio ya que no todas las células de la capa granular lo expresan.

Se han realizado estudios epidemiológicos(6,9), tratando de relacionar la ocupación de los padres, exposición pero nutrición materna, y ninguno de ellos ha demostrado tener un efecto causal directo en el desarrollo de tumores cerebrales

Meduloblastoma, Genética y Herencia

Asociaciones genéticas

Se ha relacionado la presencia de meduloblastoma con enfermedades familiares y hereditarias como el síndrome de Turcot y el de ataxia telangiectasia.

Hasta un 5% la incidencia de meduloblastomas en los pacientes que presentan síndrome de Gorlin. Los pacientes con estos tumores pueden tener pérdida de la heterocigocidad de la banda 9q22-q23, en la región que contiene al gen supresor que se encuentra asociado con el síndrome de Gorlin.

Existen diferentes aberraciones genéticas en las células tumorales de los meduloblastomas y tumores supratentoriales neuroectodérmicos(10,11,12) La anomalía citogenética más frecuente en el meduloblastoma esporádico es un isocromosoma 17q [i(17q)]. Otros tumores analizados han mostrado en un 40-50% tener delección del brazo corto del cromosoma 17, implicando la presencia de un gen supresor de tumor que se encontraría en 17p el cual sería distinto del gen p53

Biología Molecular

Otros estudios sugieren que el meduloblastoma expresa neurotropina (NT3) y que la expresión de su receptor Trk C pueden modular la conducta biológica de estos tumores incluyendo apoptosis, mejorando el pronóstico de los pacientes.(13)

TrkC, C-MYC y HER2, pueden llegar a convertirse en factores independientes sin embargo aún no han sido ensayado en algún esquema de estratificación de riesgo para meduloblastoma(25,26).

Histopatología

La OMS define a este tumor como una neoplasia de células pequeñas, redondas y azules con núcleo hiper cromático y escaso citoplasma.

Se trata de una neoplasia grado 4 (4) Esto por su tendencia a diseminarse a través del espacio subaracnoideo en forma microscópica o en forma macroscópica en hasta un 30% de los pacientes (14)

Los meduloblastomas son tumores del cerebelo que contienen células indiferenciadas y embrionarias del neuroepitelio. Son altamente celulares, blandos y se consideran tumores muy friables compuestos de núcleos altamente basófilos de tamaño y forma variable con escaso citoplasma, y casi siempre con abundantes mitosis. Estas características les dan la apariencia microscópica de tumor de células pequeñas, redondas y azules.

Los tumores morfológicamente idénticos que se originan de la región pineal se denominan pinealoblastomas y a los que se originan en otras regiones del SNC se les llama tumores neuroectodérmicos primitivos.

Las rosetas de Homer-Wright son cúmulos de células tumorales en forma de anillo. Las pseudorosetas pueden estar presentes en forma variable.

Este tumor es positivo para marcadores neuronales y neuroendócrinos incluyendo sinaptofisina, y neurofilamentos proteicos.

La variante histológica conocida como meduloblastoma desmoplásico, se caracteriza por tener abundante estroma y ocurre generalmente en las áreas laterales del cerebelo de adolescentes y adultos.

Se han identificado varios grados de diferenciación gliales o neuroblásticos, sugiriendo que la célula primitiva que le dio origen tiene capacidad de diferenciación(15).

En 1992,(16) Giangaspero y colaboradores describieron una variante agresiva del meduloblastoma denominada de células grandes anaplásico y como su nombre lo implica los hallazgos histológicos que distinguen a este subtipo de meduloblastoma son células con un núcleo prominente, con nucleolos grandes y abundantes, mitosis, pleomorfismo nuclear y células en apoptosis. Estos tumores son positivos para sinaptofisina y cromogranina. Esta variante anaplásica representa el 4% de cerca de 500 casos de meduloblastoma revisados por Brown et al(17)

Algunos patólogos utilizan sistemas de clasificación basados en una terminología que resalta las características fenotípicas del tumor, en este sistema el meduloblastoma es clasificado como un tumor neuroectodérmico primitivo y es subdividido en base a su diferenciación celular(1,2,3,18),

Cuadro clínico

El 70-90% de los pacientes se presentan con historia de cefalea, emesis y letargia, los cuales son intermitentes y sutiles.

La duración de los síntomas es de aproximadamente 3 meses o más antes de que se haga el diagnóstico

Los síntomas tempranos son secundarios al aumento de la presión intracraneala. La triada clásica consiste en cefalea matutina, vómito y letargia. La cefalea consiste en dolor que inicia al despertar, que disminuye parcialmente con el vómito y que baja gradualmente de intensidad durante el transcurso del día. Los signos iniciales de incremento en la presión intracraneana generalmente son subagudos, inespecíficos y no localizados

La Triada de Cushing (hipertensión, bradicardia y bradipnea) es un hallazgo poco común en niños, pero cuando está presente indica herniación de las amígdalas cerebelosas.

Los niños en edad escolar pueden referir cefalea y fatiga, así como decremento en el desarrollo de las actividades académicas y cambios en la personalidad mientras que

los pequeños pueden presentar irritabilidad, anorexia, retraso en el crecimiento y regresión en el desarrollo psicomotor.

Los síntomas de disfunción cerebelar van a incrementarse en forma progresiva dependiendo del incremento del tamaño del tumor y la invasión al tejido subyacente. Uno de ellos es la ataxia, que se incrementa y progresa a las extremidades inferiores, con involucro del tronco y extremidades superiores.

Cuando el tallo está involucrado, puede referirse diplopia, tinnitus, y pérdida auditiva, por afección de nervios craneales.

La enfermedad metastásica puede presentarse con dolor lumbar y debilidad de extremidades inferiores por metástasis espinales.

Exploración física

Los primeros signos que aparecen no son localizados, ya que obedecen al aumento de la presión intracraneana, posteriormente los signos y síntomas manifiestan la invasión del tumor a estructuras del sistema nervioso central.

El aumento de la presión intracraneana puede evaluarse por un examen de fondo de ojo, el cual revela papiledema.

En los niños puede observarse el signo llamado "ojos en sol naciente"

Siempre es importante medir y percentilar el perímetro cefálico, el cual puede revelar macrocefalia.

La afección del cerebelo puede traducirse en ataxia troncal y de las extremidades así como disimetría y disdiadococinesia.

El tallo cerebral cuando es afectado por tumor revela alteraciones en la mirada conjugada y en la imposibilidad de aducir un ojo. Esto se observa cuando están afectados los nervios craneales V, VII, y IX. La parálisis del VI nervio craneal se observa mediante la imposibilidad de abducir uno o ambos ojos. La invasión al ángulo cerebelopontino se traduce en debilidad de los músculos faciales y pérdida auditiva.

Patrones de diseminación

De todos los tumores del SNC, el MB es la neoplasia con mayor capacidad de diseminación, sin embargo esto ha sido observado en un 20 a 35% de los pacientes en estudios de instituciones aisladas, o hasta en un 4% en estudios multicéntricos (19)

A medida de que el tumor crece, obstruye el flujo del LCR a través del cuarto ventrículo dando como resultado hidrocefalia.

El tumor puede diseminarse por contigüidad al pedúnculo cerebelar o al piso del cuarto ventrículo, si la diseminación es anterior al tallo cerebral y si la diseminación es inferior a la columna cervical, o al tentorio si se disemina hacia arriba.

También puede diseminarse a través del LCR de manera intracraneal, hacia las leptomeninges o a la medula espinal.

Evaluación diagnóstica

Como parte de la evaluación inicial y antes del tratamiento, deben solicitarse exámenes de laboratorio, incluyendo biometría hemática completa, electrolitos, pruebas de función hepática y renal así como pruebas basales de función tiroidea.

Los estudios dirigidos a conocer las dimensiones y extensión del tumor incluyen lo siguiente:

- Tomografía computarizada (TC).- este estudio ha demostrado tener más del 95% de sensibilidad en la detección de tumores cerebrales. En la TC, las características que indican la presencia de un meduloblastoma son hidrocefalia, masa cerebelar sólida homogénea, iso o hiperdensa, que refuerza con e medio de contraste. En general, los tumores en la línea media del cerebelo son sugestivos de meduloblastoma.
- Resonancia magnética nuclear (RMN).- Debe realizarse un estudio de RMN de cráneo y médula espinal con y sin gadolinio. La RMN es útil para demostrar el origen anatómico y extensión del tumor. El estudio postquirúrgico debe ser realizado después de 72 horas de la cirugía, para delimitar el tamaño del tumor

residual de los cambios inflamatorios. La RMN de médula espinal es el método más sensible para la detección de metástasis en este sitio.

- Punción lumbar.- El examen citológico de LCR es útil en la detección de micrometástasis leptomeníngicas del tumor. Sin embargo ni la ausencia de síntomas neurológicos ni un LCR negativo pueden descartar la presencia de enfermedad metastásica en la médula espinal. Se ha observado que hasta un 50% de pacientes con estudios de RMN positivos para metástasis que se encuentran asintomáticos, tienen estudios de LCR negativos. En algunos casos, la punción lumbar se difiere hasta 2 semanas posteriores a la cirugía para evitar la presencia de células tumorales que se diseminen como resultado del acto quirúrgico. Este procedimiento siempre debe ser precedido de examen de fondo de ojo con el fin de descartar la presencia de hipertensión intracraneana e hidrocefalia.
- Gamagrama óseo puede solicitarse en pacientes sintomáticos para descartar infiltración a ese nivel.
- Aspirado de médula ósea.- Es raro que el meduloblastoma tenga metástasis a la médula ósea y debe realizarse en pacientes donde se documenten alteraciones en sangre periférica.

Como parte de la evaluación inicial se recomienda además realizar una serie de estudios encaminados a evaluar los efectos tóxicos potenciales del tratamiento antineoplásico:

- Audiometría
- Ecocardiograma.
- Pruebas de función pulmonar

Estadificación

Los estudios para estadificar este tumor deben tomar en cuenta los sitios conocidos de diseminación y como ya se ha mencionado, deben incluirse RMN craneoespinal, citología del líquido cefalorraquídeo, aspirado de médula ósea y gamagrama óseo

La clasificación de Chang fue desarrollada desde 1969 y se basa en la evaluación prequirúrgica de los pacientes, en los hallazgos del cirujano y el estado del líquido cefalorraquídeo al diagnóstico, evalúa el tamaño del tumor, la extensión local y las metástasis. Chang asignó la letra T para las dimensiones del tumor y la letra M para las metástasis. Aunque se han propuesto modificaciones, ésta clasificación sigue siendo útil y tiene un valor pronóstico reconocido.(cuadro 2)

Factores Pronósticos

Al igual que en otras neoplasias, en MB se han identificado características relacionadas con éxito o falla al tratamiento.

- a) Edad al diagnóstico.- Es un factor pronóstico independiente ya que los pacientes de edades tempranas (menores de 4 años) tienden a tener un mayor índice de metástasis al diagnóstico, la resección del tumor es más complicada y la radioterapia en pacientes menores de 3 años es controversial,(21,23) Además edades tempranas se han relacionado con histología más agresiva(22)
- b) Dimensiones del tumor primario.- El sistema de clasificación de Chang designó a la etapa T3b en adelante como de peor pronóstico, sin embargo con los tratamientos actuales de quimioterapia y radioterapia esto no es necesariamente cierto(24)
- c) Porcentaje de resección.- una resección casi total se define como mayor al 90%, lo cual puede lograrse en aproximadamente en el 80% de los pacientes con MB, utilizando técnicas quirúrgicas actuales

Grupos de riesgo

La estratificación de los pacientes en grupos de riesgo continúa siendo el parámetro más utilizado para relacionar la morbimortalidad.

Tomando en cuenta la diseminación de la enfermedad, las dimensiones del tumor primario, la histología y la edad al diagnóstico, los pacientes se dividen en dos categorías: los de riesgo estándar y los de alto riesgo (27)

Riesgo promedio o estándar.- Este grupo incluye a pacientes mayores de 3 ó 4 años que tienen M0, con menos de 1.5 cm² de enfermedad residual después de la cirugía. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años de este grupo está alrededor del 78% (28)

Riesgo alto.- Este grupo define a pacientes menores de 3 años con M1- M4 o más de 1.5 cm² de enfermedad residual después de la cirugía. La supervivencia libre de enfermedad de estos tumores a 5 años está alrededor del 30-55%

En los pacientes menores de 3 años se encuentra el grupo con el peor pronóstico y su supervivencia a 5 años es de aproximadamente 30%, sin embargo los pacientes con enfermedad metastásica tienen una supervivencia menor(23)

Con cirugías extensas, radioterapia craneoespinal y quimioterapia, más del 50% de los pacientes con MB pueden tener una supervivencia libre de enfermedad a 5 años o más, sin embargo el tratamiento de esta enfermedad frecuentemente deja en el paciente secuelas endocrinas e intelectuales considerables(29)

Recientemente se han hecho intentos por descubrir más factores relacionados con la supervivencia de los pacientes con MB, como se describe en un estudio de Burger y cols(30) donde se revisaron 97 especímenes de patología de pacientes con MB (Cuadro 4).

Tratamiento

Los niños con tumores primarios del SNC representan un reto terapéutico importante. Por lo tanto, para obtener resultados terapéuticos óptimos se requiere de los esfuerzos coordinados de especialistas pediátricos en campos tales como la neurocirugía, neurología, rehabilitación, neuropatología, radiooncología, oncología pediátrica, neurooncología, neurorradiología, endocrinología y psicología(6,31,32).

La terapéutica estándar consiste en cirugía agresiva, seguida de radioterapia craneoespinal con intensificación al sitio primario del tumor y sitios metastáticos. En algunos casos, antes de la radioterapia se administra quimioterapia neoadyuvante, que se discutirá más detalladamente en la sección de quimioterapia

Cirugía

La cirugía es uno de los pilares en el tratamiento y pronóstico del MB. La Craniotomía suboccipital es uno de los abordajes más frecuentemente utilizados. Debido a que la consistencia del MB es friable, se emplea este abordaje, donde es recomendable la succión, así como técnicas de microdissección para reseca porciones adheridas. Las técnicas modernas de neurocirugía permiten que en muchos casos se realice una resección completa o casi completa del tumor con cada vez menor morbilidad asociada. Debido a que la estimación de la extensión de la resección de la cirugía puede no ser exacta, es necesario realizar una evaluación post-quirúrgica empleando RMN.

Un número significativo de pacientes requiere la instalación de un sistema de derivación ventrículooperitoneal, ya sea al diagnóstico o tiempo después para resolver problemas de hidrocefalia.

Radioterapia

Riesgo estandar

El tratamiento postquirúrgico en estos pacientes consiste en radioterapia, con una dosis de 5,400 a 5,580 cGy a fosa posterior y aproximadamente 3,600 cGy a la médula espinal. Algunos grupos sugieren que intensificar en el sitio primario puede ser efectivo(33,34) y con las técnicas actuales de radioterapia esta intensificación ha reducido la toxicidad .

Aunque la dosis mínima de radioterapia necesaria para el control de la enfermedad no está bien definida, dosis menores a 2340 cGy se han relacionado a recaídas leptomeníngeas(35) En algunos estudios, las dosis de 2340 cGy a médula espinal acompañadas de quimioterapia, han mostrado control de la enfermedad hasta en un 80%, disminuyendo la severidad de las secuelas neurocognitivas.(36,37)

Alto Riesgo

Los esquemas de quimioterapia en los pacientes con alto riesgo han mejorado la supervivencia libre de enfermedad en estos niños.(38) Algunos estudios han encontrado que los pacientes con alto riesgo tendrán supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de hasta 50 a 60%(39). Sin embargo estos pacientes podrían ser considerados para ingresar a ensayos clínicos controlados(40)

Los pacientes que enfermaron antes de la pubertad y que logran supervivencias prolongadas tienen alto riesgo de presentar alteraciones del crecimiento u otras alteraciones endócrinas por falla hipotalámica y muchos de ellos probablemente requieran terapia de remplazo con hormona de crecimiento, ya que se ha observado que esto no influye en las recaídas del tumor(41)

Niños menores de 3 años

Aunque la edad es uno de los factores pronósticos independientes de mal pronóstico en este tumor, se ha observado que algunos niños menores de 3 años responden, al menos en forma parcial a la quimioterapia(23). en especial, aquellos con enfermedad residual pequeña(23,40,42)

Se ha observado que los niños que son tratados sólo con quimioterapia tienen mayor nivel neurocognitivo que aquellos con quimio y radioterapia(43) Sin embargo, debe considerarse el riesgo beneficio e intentar radiar a los pacientes después de los tres años de edad.(23)

Aunque la quimioterapia se indica en este grupo de edad, de preferencia sin radioterapia, hay estudios donde se ha detectado que el déficit neurológico en estos pacientes está presente previo a la radioterapia y éste déficit progresa durante el tratamiento aunque se omita la radioterapia(44)

En niños pequeños con enfermedad recurrente, donde la quimioterapia de primera línea ha fracasado, una opción terapéutica son las altas dosis de quimioterapia seguidas de rescate con trasplante autólogo de medula ósea, en conjunto con radioterapia local.

El COG coordina un estudio fase II de tratamiento de niños de entre 8 meses a 3 años de edad con meduloblastoma no diseminado tratado con 4 ciclos de cisplatino, vincristina, lomustina, y etopósido, seguida de cirugía y posteriormente administración de radioterapia conformacional al sitio primario(45)

Quimioterapia

Riesgo estándar

Los esquemas más actuales con quimioterapia adyuvante, por lo general otorgan 8 ciclos de quimioterapia con lomustina (CCNU) vincristina y cisplatino a los pacientes con meduloblastoma no diseminado durante un periodo de tiempo de un año seguido de dosis convencionales de radioterapia con vincristina concomitante (38).

Los estudios indican que en niños de 3 a 10 años de edad quienes reciben el esquema antes mencionado con dosis reducida de radioterapia craneoespinal tienen porcentaje de supervivencia superior comparados con los que reciben solo radioterapia estandar La supervivencia libre de progresión a 3 años para este grupo que reciben quimioterapia adyuvante es de 80%

Alto Riesgo

Para mejorar la supervivencia en este grupo, se han utilizado altas dosis de quimioterapia, con esquemas basados en carboplatino y tiotepa, seguidos de rescate con células madre autólogas después de quimioterapia y radioterapia.

Los agentes antineoplásicos que han demostrado mayor eficacia en esta enfermedad son el cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida y vincristina.

En el grupo de los menores de 3 años hay evidencia de que sólo algunos responden parcialmente a la quimioterapia. En los niños en quienes la enfermedad postquirúrgica es menor, la respuesta a la quimioterapia puede ser más prolongada.

La terapia combinada es el estándar de tratamiento en pacientes con MB. Los esquemas de tratamiento han evolucionado a través del tiempo y a continuación se describen algunos aspectos relevantes de estos esquemas.

Tait, en 1990(46) estudio una serie de 286 niños con meduloblastoma aleatorizando a los pacientes en 2 grupos, el de radioterapia sola y el de radioterapia más vincristina durante la radioterapia. Después de la radioterapia, todos los pacientes recibían vincristina y lomustina. En sus conclusiones reporta que los pacientes con involucro del tallo cerebral al diagnóstico tienen una supervivencia a 5 años mayor que la de los niños que sólo reciben radioterapia

En 1990, Evans(39) estudió 233 pacientes con MB a quienes sometió a radioterapia o a un esquema combinado de radioterapia con vincristina durante la radiación y posteriormente a radioterapia y quimioterapia con CCNU y vincristina. Demostró estadísticamente que los pacientes con una etapa T (TNM) avanzada no se beneficiaban de la adición de quimioterapia a la radioterapia, sin embargo hizo un grupo de 30 pacientes con los tumores más extensos y en ellos la supervivencia libre de evento fue marcadamente mejor en los niños que recibieron quimioterapia (48% contra 0% con una $p= 0.006$). Concluye que la supervivencia libre de evento es significativamente mayor en los pacientes con enfermedades muy avanzadas que reciben radio y quimioterapia.

EN 1991, Krishna estudió una serie de 71 niños(47) a los que dividió en 2 grupos, a los primeros administró radioterapia sola y a los segundos radioterapia craneoespinal y quimioterapia con esquema MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona, y procarbazona). Los resultados que obtuvo se tradujeron en una supervivencia libre de evento a 5 años del 68% para los pacientes que recibieron radiación más quimioterapia en comparación a una supervivencia libre de evento del 57% para los pacientes que solo recibieron radioterapia.

EN 1994, Packer (38) estudió a 63 pacientes con MB, el tratamiento incluyó radioterapia craneoespinal y local, con vincristina semanal durante la radioterapia, posteriormente cisplatino CCNU y vincristina. Con este esquema alcanzó una

supervivencia libre de progresión en general de $85\% \pm 6\%$. Los pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico tuvieron una supervivencia libre de progresión de la enfermedad a 5 años de $57\% \pm 15$ comparada con el grupo de enfermedad localizada $90\% \pm 6$ al diagnóstico

En 1995, Bailey estudió 364 pacientes con MB(48), en este estudio aleatorizó 2 grupos, en uno de ellos se utilizó quimioterapia preradiación consistente en vincristina, procarbazona, metotrexato y en el otro grupo solo con radioterapia. En este estudio la supervivencia libre de evento a 5 años fue de $58\% \pm 2.7$ para todo el grupo en general. La supervivencia libre de evento a 5 años fue de $56.3 \pm 6.5\%$ para los pacientes que recibían quimioterapia pre y post radiación contra un $52.8\% \pm 6.1\%$ para los que recibieron sólo quimioterapia post-radiación. En este estudio también se intentó disminuir la dosis de radioterapia en los pacientes con riesgo promedio agregando quimioterapia preradiación, Este grupo tuvo la supervivencia menor con $41.7\% \pm 8\%$.

También en 1995, Packer(49) redujo la dosis de radioterapia craneoespinal e intensificó en el sitio primario. El esquema de quimioterapia utilizado fue CCNU, vincristina y cisplatino. Estudió a un grupo de 68 niños con MB no diseminado encontrando una supervivencia libre de progresión a 3 años de $80\% \pm 6\%$.

En 1996, Finlay (50) utilizó rescate con células madre en un grupo de 19 pacientes con MB de alto riesgo en los que primero administró quimioterapia intensa con fines de inducción empleando cisplatino, altas dosis de ciclofosfamida, etopósido y vincristina, agregando factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). A éste esquema le seguía una consolidación con quimioterapia mieloablativa con tiotepa, etopósido y carboplatino con rescate de células madre. De todos los pacientes, en el 80% de ellos la supervivencia libre de evento a 2 años del diagnóstico osciló entre el 51 y 61%.

Kortmann y colaboradores (60) evaluaron los efectos en la supervivencia libre de progresión de la quimioterapia neoadyuvante contra el mantenimiento con quimioterapia de mantenimiento en conjunto con radioterapia craneoespinal

El esquema de quimioterapia fue en el brazo 1 ifosfamida, etopósido altas dosis de metotrexato cisplatino y arabinósido de citosina por 22 semanas, el brazo 2 consistió en quimioterapia con vincristina durante la radioterapia, vincristina, platino, lomustina y cisplatino por 48 semanas después de la radioterapia craneoespinal. En los resultados se encontraron diferencias de supervivencia libre de progresión significativamente mayores en los pacientes del segundo brazo del estudio

La ifosfamida es un fármaco que se ha utilizado ampliamente en tumores sólidos en pediatría incluyendo a los tumores cerebrales como el meduloblastoma por lo que se han diseñado diversos esquemas como el ICE (ifosfamida, cisplatino y etopósido) donde la ifosfamida es la piedra angular del tratamiento (62) como se constata en un estudio piloto de Sawamura y colaboradores donde obtuvieron una enfermedad libre de progresión de 70% con un seguimiento hasta de 24 meses posteriores a la cirugía (61)

En St Jude (63) han utilizado también el esquema ICE para tratamiento de recaída de tumores sólidos como los meduloblastomas, y concluyen que es esquema de quimioterapia con ICE tiene actividad satisfactoria en tumores sólidos en pediatría, sin embargo este esquema tiene como desventaja alta tasa de toxicidad hematológica.

Reradiación de tumores primarios del SNC

Este tema es controvertido, como se puede analizar en los resultados de Barman y colaboradores(51) donde la dosis máxima acumulada en los pacientes osciló entre 43.2-111Gy (con una media de 79.7Gy)

La supervivencia libre de progresión fue de 3.3 a 8.3 meses. Los autores concluyen que en este estudio retrospectivo, la reradiación a los tumores del SNC se asoció a efectos muy pobres de tipo paliativo y de supervivencia. Se tuvieron dificultades además para evaluar en forma separada la toxicidad por radioterapia contra la progresión del tumor.

Secuelas

Los efectos a largo plazo son independientes del éxito del tratamiento para controlar la neoplasia, ya que se ha registrado un significativo número de pacientes con déficit neurocognitivo y endócrino, causados en su mayor parte por la radioterapia craneoespinal aún en pacientes con supervivencias prolongadas.

En 1999, Walter, Mulherm y colaboradores(52) estudiaron 29 pacientes con MB de alto riesgo y su neurodesarrollo, los autores concluyen que la mayoría de los niños experimentan progresión de la enfermedad durante el inicio de la quimioterapia, sin embargo más de la mitad de los niños pudieron ser curados con radioterapia no importando el estado de las metástasis. Todos los pacientes de este estudio tuvieron algún déficit neuropsicológico. Se realizaron pruebas neurocognitivas donde se reporta

que en una mediana de 4.8 años, los pacientes pierden alrededor de 3.9 puntos de IQ por año ($P=.0028$).

Se sabe que al menos el 40% de los pacientes tienen algún grado de disfunción neurológica posquirúrgica. Algunos pacientes presentan un síndrome caracterizado por mutismo, disfunción cerebelar, parálisis de nervios craneales, hemiparesia, que ocurre a las 12 a 48 horas después de la cirugía y se espera su resolución después de varias semanas del evento.

Meduloblastoma Recurrente

Las recurrencias de la enfermedad son un problema frecuente, incluso años después del tratamiento inicial(53) La enfermedad puede recurrir al sitio primario o diseminarse a través del líquido cefalorraquídeo. Los sitios no contiguos de recaída incluyen leptomeninges, espinales, sitios intracraneanos y LCR.

Aproximadamente el 60% de los pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico tendrán un patrón diseminado si recaen incluso después de recibir 3,600 cGy como radioterapia craneoespinal(54). Las recaídas extraneurales pueden ocurrir, sin embargo esto es raro, llegando a encontrarse hasta en el 1% a 2% de las recaídas, sobre todo de aquellos pacientes que sólo fueron tratados con radioterapia(54) Las recaídas sistémicas son raras, sin embargo ante la posibilidad, todos los pacientes en recaída requieren nuevamente estudios de extensión.

Es necesario contar con biopsia para confirmar la recaída de MB, debido a que debe establecerse diagnóstico diferencial con neoplasia secundaria o necrosis relacionada al tratamiento. La necesidad de reintervención debe ser individualizada basándose en la variedad histológica inicial, el tiempo transcurrido entre el tratamiento inicial y la reaparición de la lesión, y el cuadro clínico.

Los pacientes con MB que recaen después de radioterapia deben ser considerados para tratamiento con quimioterapia, empleando esquemas que contengan vincristina, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino, lomustina, y etopósido; y aunque la respuesta después de recaída puede alcanzarse en más del 50% de los pacientes, el control a largo plazo de la enfermedad es difícil(55,56) Para estos casos se ha intentado

someter a los pacientes a protocolos con altas dosis de quimioterapia seguida de rescate con transplante autólogo de células tallo.(57,58,59)

Cuadro 1. Clasificación de la OMS de los tumores cerebrales

<p>Tumores de Tejido Neuroepitelial</p>	<p>Tumores astrocíticos (Astrocitoma con variantes fibrilar, protoplásmico, gemistocítico), astrocitoma anaplásico maligno, glioblastoma,(variantes glioblastoma de células gigantes, Gliosarcoma, astrocitoma pilocítico, Xantastrocitoma Pleomórfico, Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (Esclerosis Tuberosa),</p> <p>Tumores oligodendrogliales, oligodendroglioma, oligodendroglioma anaplásico.</p> <p>Tumores ependimarios: ependimoma, (Variantes: celular, papilar, de células claras) Ependimoma anaplásico maligno, Ependimoma Mixopapilar, subependimoma</p> <p>Gliomas mixtos: Oligoastrocitoma, oligoastrocitoma anaplásico otros</p> <p>Tumores de plexos coroideos: Papiloma de plexos coroideos, carcinoma de plexos coroides</p> <p>Tumores neuroepiteliales de origen incierto: Astroblastoma, Espongioblastoma polar, Gliomatosis Cerebro.</p> <p>Tumores neuronales y neuro-gliales Mixtos: Gangliocitoma, Gangliocitoma desmoplásico del cerebelo, Gangliocitoma desmoplásico infantil, tumor neuroepitelial Disembrioplásico, Ganglioglioma, Ganglioglioma Anaplásico (maligno), neurocitoma central, paraganglioma del Filum Terminale, neuroblastoma Olfatorio (Estesioneuroblastoma), variante neuroepitelioma olfatorio.</p> <p>Tumores de parénquima pineal: pineocitoma, pineoblastoma, tumores pineales mixtos/Transicionales</p> <p>Tumores embrionarios: meduloepitelioma, neuroblastoma, variante: ganglioneuroblastoma, ependimoblastoma, tumores neuroectodérmicos Primitivos (TNEP), meduloblastoma, (Variantes: meduloblastoma desmoplásico), medulomioblastoma, meduloblastoma melanocítico,</p>
<p>Tumores de los nervios craneales y espinales</p>	<p>Schwanoma (neurilemoma, neurinoma) variantes celular, plexiforme y melanocítico</p> <p>Neurofibroma: circunscrito, plexiforme, tumor maligno de vaina de nervio periférico variantes epitelioides, TMVNP con diferenciación divergente mesenquimal y/o epitelial, melanocítico.</p>

Tumores de las meninges	<p>Tumores de las células meningoteliales: meningioma (variantes: meningotelial, fibroso, transicional, psamomatoso, angiomaso, microquístico, secretor, de células claras, coroide, rico en linfoplasmocitos, metaplásico, meningioma atípico, meningioma papilar, meningioma anaplásico)</p> <p>Tumores Mesenquimales no Meningoteliales: tumores osteocartilaginosos, lipomas, histiocitoma histiocitoma fibroso, otros (hemangiopericitoma, concrosarcoma, concrosarcoma mesenquimal, histiocitoma fibroso maligno, rabdomiosarcoma, sarcomatosis meníngea,)</p> <p>Lesiones melanocíticas primarias: melanosis difusa, melanocitoma, melanoma maligno (Variantes como melanomatosis meníngea)</p> <p>Tumores de Histogénesis incierta: Hemangioblastoma,</p>
Linfomas y neoplasias hematopoyéticas	Linfomas malignos, plasmocitoma, sarcoma granulocítico, otras
Tumores de células germinales	Germinoma, carcinoma embrionario, tumor de saco vitelino, coriocarcinoma teratoma (inmaduro, maduro) teratoma con transformación maligna, tumores mixtos de células germinales.
Quistes y lesiones que semejan tumores	Quiste de la bolsa de Rarke, Quiste epidermoide, quiste dermoide, quiste coloidal del tercer ventrículo, quiste enterogénico, quiste neuroglial, tumor de células granulares, hamartoma neuronal hipotalámico, heterotopia glial nasal, granuloma de células plasmáticas
Tumores de la región selar	Adenoma pituitario, carcinoma pituitario, craneofaringeoma, (variantes adamantinomatoso, papilar)
Extensiones locales de tumores regionales	Paranglioma, cordoma, condroma, carcinoma
Tumores metastásicos	
Tumores no clasificados	

Cuadro 2. Sistema de Estadificación de Chang para Meduloblastoma

CLASIFICACION	DESCRIPCION
T1	Tumor de menos de 3cm de diámetro y limitado a la línea media del vermis, la el piso del cuarto ventrículo y menos frecuentemente a los hemisferios cerebelosos
T2	Tumor de 3 cm o mayor que invade una o mas estructuras adyacentes o que llena parcialmente el cuarto ventrículo
T3	Dividido en T3a y T3b: T3a Tumor que invade 2 o mas estructuras adyacentes o que llena completamente el cuarto ventrículo con extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie, o foramen de Luschka, y que produce hidrocefalia. T3b tumor que crece del piso del cuarto ventrículo o del tallo cerebral llenando por completo el cuarto ventrículo
T4	Tumor que se disemina al acueducto de Silvio que invade al tercer ventrículo cerebro medio o que se extiende a la columna cervical
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoideas o hematógenas
M1	Evidencia de metástasis microscópicas en el líquido cefalorraquídeo
M2	Metástasis macroscópicas en cerebelo espacio cerebral subaracnoideo o tercer ventrículo o ventrículos laterales.
M3	Siembras metastásicas en espacio espinal subaracnoideo.

Cuadro 3. Clasificación de Riesgo para Meduloblastoma basada la edad, tamaño del tumor residual y metástasis (Etapa M de la clasificación de Chang)

	Riesgo Estándar	Alto Riesgo
Extensión de la enfermedad	Citología LCR negativa	Citología LCR positiva
Dimensiones del tumor primario	Etapa T1 y T2 de Chang	Etapa T3y T4 de Chang
Histología	Indiferenciada	Diferenciación neuronal ependimaria o glial
Edad al diagnóstico	Menor de 4 años	Mayor a 4 años

Cuadro 4. Factores de riesgo asociados con pronóstico en meduloblastoma

Incremento en la supervivencia	Disminución en la supervivencia
Sexo femenino	Edades tempranas
Resección total macroscópica	Resección subtotal
Sin metástasis	Metástasis
Histología desmoplásica	Histología células grandes anaplásico
Incremento en índice de apoptosis	Elevación de índice de proliferación Ki-67/MIB-1
Hiperdiploidia	Aneuploidia
Elevada expresión de <i>TRKC</i>	Expresión elevada de <i>ERBB2</i>
	Perdida de 17p o heterocigocidad
	Expresión elevada y amplificación de <i>MYCC</i>
	Regulación positiva de PDGFR
	Sobreexpresión de calbindin-D _{28k}
Características génicas de diferenciación cerebelar (β - <i>NAP</i> , <i>NSCL1</i> , canales de sodio) y genes que codifican proteínas de matriz extracelular (PLOD lysyl hydroxylase, colageno tipo V α 1, elastina)	Genes relacionados a proliferación celular y metabolismo (<i>MYBL2</i>) enolasa 1, <i>LDH</i> , <i>HMG1(Y)</i> , citocromo C oxidasa) y resistencia a multidroga (sorcina)

MATERIAL Y METODOS

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los resultados obtenidos en el tratamiento de meduloblastomas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez empleando el esquema basado en ciclofosfamida, carboplatino y etopósido?

JUSTIFICACION

El meduloblastoma representa una neoplasia frecuente en la edad pediátrica, sin embargo no contamos en nuestra población con información detallada en cuanto a frecuencia, supervivencia, respuesta de tratamiento y secuelas del mismo.

Con este trabajo se pretende obtener la información de nuestro centro hospitalario ya que en esta institución el esquema utilizado de quimioterapia deriva del esquema ICE sustituyendo ifosfamida (cuyo uso requiere hidratación y hospitalización por varios días) por ciclofosfamida a dosis altas en dosis única

OBJETIVOS

General

Conocer la experiencia del HIM en Meduloblastoma en los últimos 5 años en que se ha estandarizado el protocolo tratamiento para meduloblastoma empleando ciclofosfamida altas dosis, carboplatino y etopósido en casos de alto riesgo y carboplatino etopósido en los de riesgo estándar

Específicos

- Determinar la respuesta a quimioterapia preradiación
- Determinar la tasa de control del tumor primario y las metástasis
- Calcular la Supervivencia global y libre de evento de acuerdo a grupos de riesgo

- Evaluar la toxicidad al esquema empleado del tratamiento a corto y largo plazo
- Comparar los resultados obtenidos con este esquema con lo reportado en la literatura internacional.

HIPOTESIS

Los resultados obtenidos en nuestra Institución en el tratamiento de pacientes con MB empleando un esquema de quimioterapia basado en ciclofosfamida altas dosis, carboplatino y etopósido son semejantes a los reportados en la literatura internacional.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Serie de casos

Retrospectivo

No comparativo

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Meduloblastoma

POBLACION ELEGIBLE

Pacientes con diagnóstico de Meduloblastoma, atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero del 2000 a abril del 2005.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

Diagnóstico histopatológico de meduloblastoma

Edad menor a 18 años

Cualquier género

Criterios de Exclusión

Expedientes incompletos

Abandono temprano del tratamiento

VARIABLES

Edad al diagnóstico

Sexo

Manifestaciones Clínicas

Etapas de Chang

Tratamiento empleado

Respuesta a quimioterapia prerradiación

Control del tumor primario y las metástasis

Recaídas

Supervivencia libre y global.

Secuelas

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medianas, medias y rangos de las variables analizadas. Análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier utilizando la prueba de log-Rank para establecer las diferencias entre grupos

PROCEDIMIENTO

Se revisaron retrospectivamente los expedientes de 131 pacientes con diagnóstico de tumor primario del SNC, tratados en el Hospital Infantil de México de enero del 2000 a abril del 2005 y de estos se seleccionaron aquellos con diagnóstico de Meduloblastoma. De cada expediente se obtuvieron los siguientes datos: características demográficas, manifestaciones clínicas, procedimientos diagnósticos, procedimiento quirúrgico inicial, variedad histológica, etapa de acuerdo a la clasificación de Chang, quimioterapia prerradiación, dosis y campos irradiados, quimioterapia adyuvante, toxicidad por quimioterapia, respuesta a tratamiento, recaídas, tratamiento en recaídas, condición actual, secuelas, fallecimiento si ocurrió y causa de muerte.

RESULTADOS

De un total de 131 pacientes con diagnóstico de tumor del SNC diagnosticados en el periodo de 5 años analizado, 25 (19%) correspondieron a meduloblastoma

De los 25 pacientes con diagnóstico de Meduloblastoma, 13 fueron de sexo femenino y 12 masculino (relación M:F 1:1.08). El rango de edad fue de 12 meses y 12 años, con una mediana de 6 años y un promedio de 8.7 años.

Las características generales de los pacientes se detallan en la tabla 1

Sólo en un caso se encontró antecedente de cáncer (astrocitoma anaplásico) en una hermana, ambas con neurofibromatosis tipo 2 y en otra paciente se detectó macrocefalia como patología asociada.

El motivo de consulta fue cefalea en el 88% de los casos (n=22), vómito en 80% (n=20), afección de uno o más pares craneales 36% (n=9), hemiparesia 12% (n=4) y el todos tenían algún componente de síndrome cerebeloso

En cuanto a los pares craneales afectados, los más comunes fueron el III (n=6), el VI (n=4), el IV (n=4) y el VII (n=3).

La tabla 1 muestra la distribución de las etapas según la clasificación de Chang en 24 pacientes con meduloblastoma

Todas las muestras de los tumores fueron revisadas en el departamento de patología del Hospital Infantil de México y se reportaron 17 meduloblastomas clásicos (68%) 7 del tipo desmoplásico (28%) y sólo en un paciente se encontró la variedad de células grandes anaplásico (4%)

En cuanto al tamaño del tumor, determinado en el estudio de imagen inicial, sólo 3 pacientes (12%) tuvieron tumores menores a 3cm y los 22 restantes tuvieron tumores mayores de mayor tamaño (88%), con un rango en el diámetro máximo de 3 a 6 cms

Siete pacientes cursaron con metástasis a médula espinal al diagnóstico (28%) y ningún paciente tuvo metástasis a médula ósea al momento de la estadificación

Sólo se reportó líquido cefalorraquídeo positivo en un niño (4%), quien tenía además implantes en médula espinal.

De acuerdo con la clasificación de Chang, los pacientes fueron estratificados de en Riesgo Estándar y Alto. Quince de los 25 pacientes correspondieron a Alto Riesgo (69%) y 10 de ellos a Riesgo Estándar (40%). La tabla 2 muestra la distribución de las etapas TM según la clasificación de Chang encontradas en esta serie

El 84% (n=21) de los pacientes requirieron colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal antes del abordaje quirúrgico al tumor.

El procedimiento quirúrgico inicial fue resección parcial en 11, y total en 14.

El tamaño del tumor residual fue mayor de 1.5cm en 13 pacientes y en todos los casos se corroboraron las dimensiones con IRM.

La elección del tratamiento postoperatorio dependió de la edad y el tamaño del residual: todos los pacientes menores de 3 años (4 casos) recibieron quimioterapia postoperatoria por 2-13 ciclos con el fin de posponer la radioterapia. En los pacientes mayores de 3 años con residuales mayores a 1.5 cms (10 casos), se empleó también

quimioterapia de citorreducción con el fin de mejorar el control local antes de radioterapia por 2 a 4 ciclos, iniciando RT después del 2º si se obtenía respuesta completa (para no retrasar mas el inicio de la radiación y después del 4º en cualquier otro caso. En todos los pacientes mayores de 3 años con resecciones totales o subtotaes, se administró radioterapia postoperatoria y 4 ciclos de quimioterapia adyuvante.

El esquema de quimioterapia prerradiación empleado incluyó en todos los casos ciclofosfamida carboplatino y etopósido, con dosis ajustadas al 50% en pacientes menores de un año. El las dosis de QT empleadas fueron como sigue: ciclofosfamida 2000 mgm²scdía (día 1) con rutina de mesna al 100% de la dosis de ciclofosfamida, carboplatino 300mgm²sc día por dos dosis y etoposido 100mgm²scdía por 3 días. Los pacientes con radioterapia concomitante se eliminó la CFA durante la radioterapia. 5 pacientes recibieron 2 ciclos y 5 pacientes 4 ciclos de quimioterapia prerradiación. El resto de los pacientes inició radioterapia y quimioterapia de forma simultanea

Las dosis de radioterapia empleadas fueron 36Gy para cráneo, 36Gy a médula espinal y 19-20Gy de refuerzo a la fosa posterior. No se dio radioterapia a ningún paciente menor de 3 años. En cuanto al esquema de radioterapia hubo 5 niños que no la recibieron, lo cual se atribuyó en un caso a muertes por progresión de la enfermedad y disfunción del sistema ventrículo peritoneal, en 2 casos a abandono y 2 casos por complicaciones secundarias a procesos infecciosos.

El esquema de quimioterapia adyuvante incluyó 4 ciclos de Carboplatino y Etopósido para pacientes de Riesgo Estándar y 5 a 6 ciclos de CF, CBP, Etopósido para pacientes de Alto Riesgo, con excepción de un caso (paciente 3) quien recibió 13 ciclos de QT prerradiación con el fin de posponer la RT hasta la edad de 3 años.

Una paciente (caso 14) fue inicialmente tratada fuera de nuestra institución con 2 ciclos de cisplatino y vincristina, al llegar a este hospital tenía un residual de 3.3x4 cm y se continuó tratamiento con esquema de alto riesgo, con 4 ciclos preradioterapia.

En un caso no se administró quimioterapia, pues el paciente nunca asistió a consulta de oncología o radioterapia después de la cirugía.

Nueve de 15 pacientes con MB de AR recibieron QT prerradiación, y todos ellos mostraron respuesta completa del tumor primario, 4 de ellos después de 2 ciclos, 5 después de 4 ciclos. En 4 casos se dieron más ciclos debido a la edad, con el fin de retrasar el inicio de la radioterapia

De los 7 pacientes con metástasis medulares, 6 recibieron QT prerradiación, pues una paciente se trasladó a otra institución, la respuesta de las metástasis fue completa en todos los casos después de 4 ciclos de quimioterapia prerradiación.

Con excepción de los pacientes menores de 3 años, todos los pacientes fueron enviados a radioterapia después de alcanzar respuesta completa,.

El esquema de radiación consistió en 36 Gy a todo cráneo, con 19-21 Gy de refuerzo a la fosa posterior, para una dosis total al cráneo de 55-57 Gy, la dosis a la médula espinal fue de 36 Gy.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, que en los casos de riesgo estándar consistió en 4 ciclos de CBP y etopósido. En los de Alto Riesgo en 7 a 8 ciclos con CF, CBP, etopósido, para un total de 9 a 13 ciclos da lo largo del tratamiento. Algunos pacientes con metástasis medulares recibieron 12 ciclos totales, mientras que los pacientes mayores de 3 años, con tumores no metastáticos recibieron sólo 9 ciclos.

Se presentaron 11 recaídas en este grupo de 25 pacientes, 4 ocurrieron en el grupo de riesgo estándar y 7 en el de alto riesgo.

De las 4 recaídas que se presentaron en los pacientes de riesgo estándar, todas ocurrieron después de concluir electivamente el tratamiento.

De las 7 recaídas que se presentaron en el los pacientes de Alto Riesgo, una ocurrió durante tratamiento y 5 después del terminarlo electivamente. Una paciente nunca recibió quimioterapia ni radioterapia después de la cirugía.

Cinco de los 7 pacientes con metástasis medulares recayeron, todos ellos con enfermedad diseminada, a leptomeninges o con lesiones múltiples en hemisferios cerebrales.

El tiempo de recaída a partir del diagnóstico fue de 9 a 39 meses, con un promedio de 16.2 meses para todo el grupo, de 14.2 para los casos de Riesgo estándar y 17.1 meses para los de Alto Riesgo.

El tratamiento después de recaída incluyó diversos esquemas, como monoterapia con Temozolamida en un caso, VCR, Lomustina, CDDP (esquema de Packer) en 2 casos. El paciente tratado con temozolamida abandonó tratamiento después de 2 ciclos.

De los dos pacientes que recibieron esquema de Packer en la recaída como, en una se obtuvo respuesta completa y aun se encuentra en tratamiento; el otro paciente mostró progresión de la enfermedad y falleció.

Los otros 6 pacientes no recibieron quimioterapia ya sea por abandono, decisión de los padres o muerte

En 2 casos hubo una segunda recaída una a 4 meses de la primera recaída (caso 2) y a los 17 meses del diagnóstico inicial. El segundo caso (caso 16) de recaída tuvo la primera recaída a los 12 meses del diagnóstico y la segunda recaída a los 19 meses del diagnóstico inicial

Un paciente (caso 2) que tuvo recaída a fosa posterior y médula espinal, recibió 2 ciclos de temozolamida a 150mgm², mostrando respuesta completa después de dos ciclos, pero abandonó durante dos meses, regresando con enfermedad diseminada, por lo que quedó fuera tratamiento.

En cuanto a los eventos de toxicidad, sólo 4 pacientes nunca presentaron eventos de neutropenia y fiebre, los 21 restantes presentaron al menos un evento de neutropenia y fiebre durante el tratamiento y 7 de ellos presentaron 4 o más.

En cuanto a los eventos de anemia, 18 pacientes presentaron ésta complicación, 6 pacientes presentaron un evento 2 pacientes 2 eventos de anemia 3 pacientes 3 y 3 pacientes 4 o más eventos de anemia.

14 de los pacientes presentaron al menos un evento de trombocitopenia

Seis de los pacientes requirieron al menos de un internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UTIP) y 2 de ellos requirieron al menos de 2 internamientos en la UTIP

Se presentaron 9 muertes en este grupo de 25 pacientes, 3 de las cuales ocurrieron en pacientes de riesgo estándar y 6 en los de alto riesgo. Las causas de muerte fueron progresión después de recaída en todos los casos de riesgo estándar. En el grupo de alto riesgo, hubo tres muertes por toxicidad y 3 por progresión después de recaída. La supervivencia global (SG) para todo el grupo fue de 46.4% en un seguimiento medio de 40 meses, con una supervivencia libre de evento (SLE) de 37.5% a 40 meses. En los pacientes de riesgo estándar, se obtuvo una SG de 62.2% a 40 meses y en los pacientes de AR la SG fue de 34.4% a 40 meses ($p = 0.19$)

Se registraron 4 abandonos, todos ellos en pacientes de alto riesgo, tres de ellos se presentaron después de recaída y uno en remisión, éste último en una paciente de 2 años de edad al diagnóstico, cuyo residual había sido de 2 cm² y en quien se dieron 3 ciclos de QT prerradiación, obteniendo respuesta completa después del 2°.

Las secuelas detectadas incluyeron mal aprovechamiento en 7 pacientes (28%) hipoacusia en 2 (8%) endotropia en 4 (8%) dismetria en 12 (48%) disdiadococinecia en 12 (48%) alteraciones del lenguaje en 7 (28%) y ceguera en 2 de ellos (8%) El siguiente cuadro resume, los problemas neurocognitivos encontrados en este grupo de 25 pacientes. (Tabla 3)

DISCUSION

Dentro de las neoplasias primarias del SNC, el MB es una de las que han permitido mayores avances en términos de supervivencia, sin embargo, los casos de alto riesgo y particularmente aquellos menores de 3 años siguen siendo un verdadero reto terapéutico.

Se reporta que en Estados Unidos, el 10-20% de los tumores de sistema nervioso central corresponde a meduloblastomas, en esta serie se corrobora lo descrito en la literatura internacional ya que el 19% de nuestros pacientes con tumores de SNC correspondieron a MB

En esta serie de 25 pacientes con MB, encontramos que la mayor proporción (60%) corresponde a MB de alto riesgo, y que este riesgo está determinado en la mayoría de los casos por las grandes dimensiones del tumor al diagnóstico, que muchas veces no permiten una resección total o subtotal.

En cuanto a la relación entre géneros, no encontramos diferencias de género, lo cual difiere de lo descrito en la literatura pues se reporta una relación de hasta 2:1 a favor del sexo masculino. La mediana de edad en esta serie fue de 6 años, un poco mayor a 5 años, que es lo reportado en otras series.

Solo en un caso se encontraron antecedentes heredofamiliares en los pacientes con meduloblastoma, correspondiente a un caso de neurofibromatosis tipo 2 asociación que ya está reconocida.

El motivo de consulta fue en su mayoría cefalea y posteriormente síndrome cerebeloso, y afección de los pares craneales lo que corrobora lo escrito en la literatura internacional donde se refiere que más del 90% de los pacientes con tumores del sistema nervioso central presentan alguna manifestación neurológica y nuevamente resalta el hecho de que la evaluación adecuada de la cefalea permitirá un diagnóstico más temprano en los pacientes con tumores del SNC

En cuanto a los hallazgos por estudios de imagen que se realizaron al ingreso, observamos que la mayoría de los pacientes acuden a esta institución con tumores grandes (mayores de 3cm) lo que condiciona etapas avanzadas y dificultades técnicas en la cirugía por ello en 11 de los 24 pacientes se obtuvo sólo resección parcial.

El tamaño del tumor y las edades tempranas condicionaron a que más de la mitad de la serie correspondiera a pacientes con meduloblastomas de alto riesgo.

Las dosis de radioterapia fueron las mismas utilizadas en la literatura internacional, siendo importante resaltar que todos los casos fueron radiados con la neoplasia ya controlada, ya fuera por cirugía o quimioterapia prerradiación.

La respuesta a QT prerradiación fue buena en todos los casos, ya que se alcanzó remisión completa en todos los pacientes después de 2 a 4 ciclos prerradiación. Dado el tamaño de la serie y el hecho de que no realizamos un estudio comparativo, no nos fue posible evaluar el impacto de haber obtenido control de la neoplasia previo al inicio de la radioterapia.

Cuando intentamos analizar a los pacientes de alto riesgo en subgrupos en función de la edad y tamaño del residual no pudimos obtener conclusiones válidas dado el tamaño de la muestra (no se muestran datos), sin embargo la diferencia, aunque no estadísticamente significativa ($p=0.45$) fue notable cuando se compararon los pacientes con enfermedad no metastásica con los de enfermedad metastásica, pues encontramos una supervivencia global a 30 meses de 46.8% en el primer grupo, que contrasta con 0% de los que presentaron metástasis al diagnóstico.

En cuanto a las implicaciones del tratamiento empleado observamos que las secuelas neurocognitivas se presentan en relación a la radioterapia, y son independientes del éxito terapéutico al tratar la neoplasia

Las tasa de supervivencia global así como la supervivencia libre de evento son algo más bajas a las reportadas en la literatura internacional, sin embargo hay que tomar en cuenta que en esta serie se presentaron tres abandonos, uno de los cuales ocurrió en una paciente que se encontraba libre de enfermedad al momento del abandono, pero estos casos fueron incluidos como muertes en el análisis de supervivencia.

El esquema de quimioterapia aquí analizado mostró una toxicidad no muy aceptable, con un 12.5% de muertes por toxicidad en todo el grupo, ninguna el de alto riesgo y 20% en el de alto riesgo. Debe hacerse un balance de lo anterior en relación con la efectividad del esquema y a futuro considerar ajustes en las dosis de Ciclofosfamida de acuerdo a la edad.

CONCLUSIONES

- 1) En cuanto a aspectos demográficos: Los pacientes de esta serie correspondieron en su mayoría a pacientes con alto riesgo y tumores de más de 3 cm al diagnóstico lo que los sitúa en etapas avanzadas de la clasificación de Chang
- 2) La respuesta a QT preradiación se evalúa como adecuada ya que en un promedio de 2 a cuatro ciclos preradioterapia todos los pacientes respondieron con el esquema de quimioterapia utilizado
- 3) Las implicaciones de la etapa de Chang en nuestra serie se traducen en tumores grandes, lo que dificultan el abordaje quirúrgico e incrementan el número de pacientes con residuales mayores a 1.5cm lo que los sitúa en etapas avanzadas
- 4) En cuanto a los efectos a largo plazo del tratamiento empleado se concluye que son independientes al éxito de control de la neoplasia ya que aunque se logra el control del tumor el paciente tiene que asumir una vida con efectos neurocognitivos permanentes que modificarán su modo de vida y el de su familia
- 5) La supervivencia global y libre de evento con el esquema de quimioterapia utilizado en este Hospital, nos permite obtener resultados semejantes a los de la literatura internacional, permitiendo menor tiempo de estancia hospitalaria a los pacientes con este tumor
- 6) La supervivencia global a 30 meses fue notablemente menor en los pacientes con enfermedad metastásica. (0% a 30 meses)

TABLAS Y GRAFICOS

TABLA 1. Características generales de 25 pacientes con diagnóstico de Meduloblastoma atendidos en el Hospital Infantil de México de enero 2000 a abril 2005.

Paciente	Edad al Dx	Sexo	Histología	Metástasis médula espinal	LCR	Etapa (Chang)	Riesgo	Tamaño Residual	Ciclos de QT pre RT (CFA-CBP-VP)	Total De ciclos (CFA-CBP-VP)	QT en recaída	Supervivencia Libre de evento (meses)	Supervivencia Global (meses)	Estado Actual
1	10*8m	F	D	-	-	T3aM0	A	0	0	0		17	24	MCE
2	6	M	C	+	-	T3aM3	A	>1.5	0	8	TEM	13	18	ACE
3	2*5m	I	C	+	-	T2M3	A	>1.5	13	13	PAC	22	31	VLE
4	4	M	D	-	-	T3aM0	A	>1.5	0	4		45	45	VLE
5	4a1m	M	D	-	-	T2M0	E	0	4	8		10	43	VLE
6	8a11	I	D	-	-	T2M0	E	1.5	4	6		9	9	MCE
7	12	M	C	-	-	T3aM0	E	0	2	4		15	15	VLE
8	5	M	C	+	-	T3aM3	A	>1.5	2	11		14	14	VLE
9	2	F	C	+	+	T3bM3	A	>1.5	0	2				traslado
10	12	F	D	-	-	T2M0	E	0	0	5		29	29	VLE
11	9	M	D	-	-	T3bM0	E	0	2	4		27	27	VLE
12	6	F	C	-	-	T2M0	A	>1.5	2	9		20	20	VLE
13	6	M	C	+	-	T3bM3	A	>1.5	4	9		10	10	ACE
14	3	F	C	-	-	T2M0	A	>1.5	4	7		12	12	VLE
15	3a11m	M	C	-	-	T1M0	A	0	0	2		2	2	MLE
16	6	F	C	-	-	T2M0	E	0	S	5	CF CBP VP	12	20	MCE
17	8	F	D	-	-	T3bM0	E	0	S	4		36	36	VLE
18	8	F	C	+	-	T3aM3	A	>1.5	2	12		17	17	MCE
19	11	M	C	-	-	T2M0	A	>1.5	2	8	CF CBP VP	39	44	MCE
20	10	M	A	-	-	T3aM0	A	>1.5	0	1		1	2	MLE
21	9	M	C	-	-	T1M0	E	0	0	7		13	14	MCE
22	2	F	C	-	-	T3aM0	A	>1.5	0	3		3	3	ALE
23	12	M	C	-	-	T2M0	E	0	S	4		19	19	VLE
24	1	F	C	+	-	T1M3	A	0	4	4		8	8	MLE
25	5	F	C	-	-	T3bM0	E	0	S	3		6	6	VLE

Cásico = C Desmoplásico = D Anaplásico = A Riesgo alto=AR Riesgo estándar= RE ciclos QT (Quimioterapia) radioterapia (RT) simultaneos (S) CFA= ciclofosfamida CBP= carboplatino VP=Etopósido TEM= temozolamida VLE vivo libre de enfermedad VCE vivo con enfermedad A abandono MCE muerto con enfermedad MSE muerto sin enfermedad PAC= Packer(vincristina lomustina cisplatino)

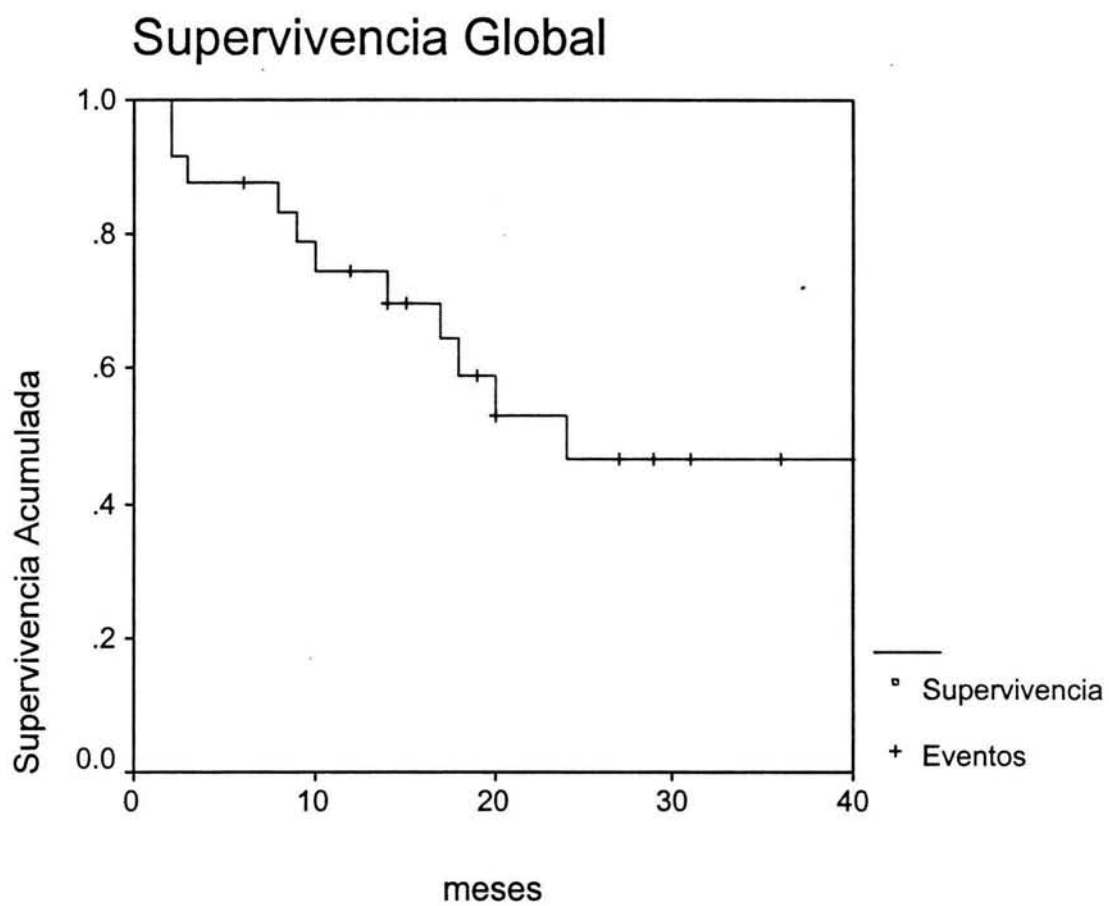
Tabla 2.- Distribución por etapas según la clasificación de Chang, en 25 pacientes con Meduloblastoma,

T1	T2	T3a	T3b	T4
3	9	8	5	0
12%	36%	32%	20%	0
M0	M1	M2	M3	M4
18	0	0	7	0
72%	0	0	28%	0

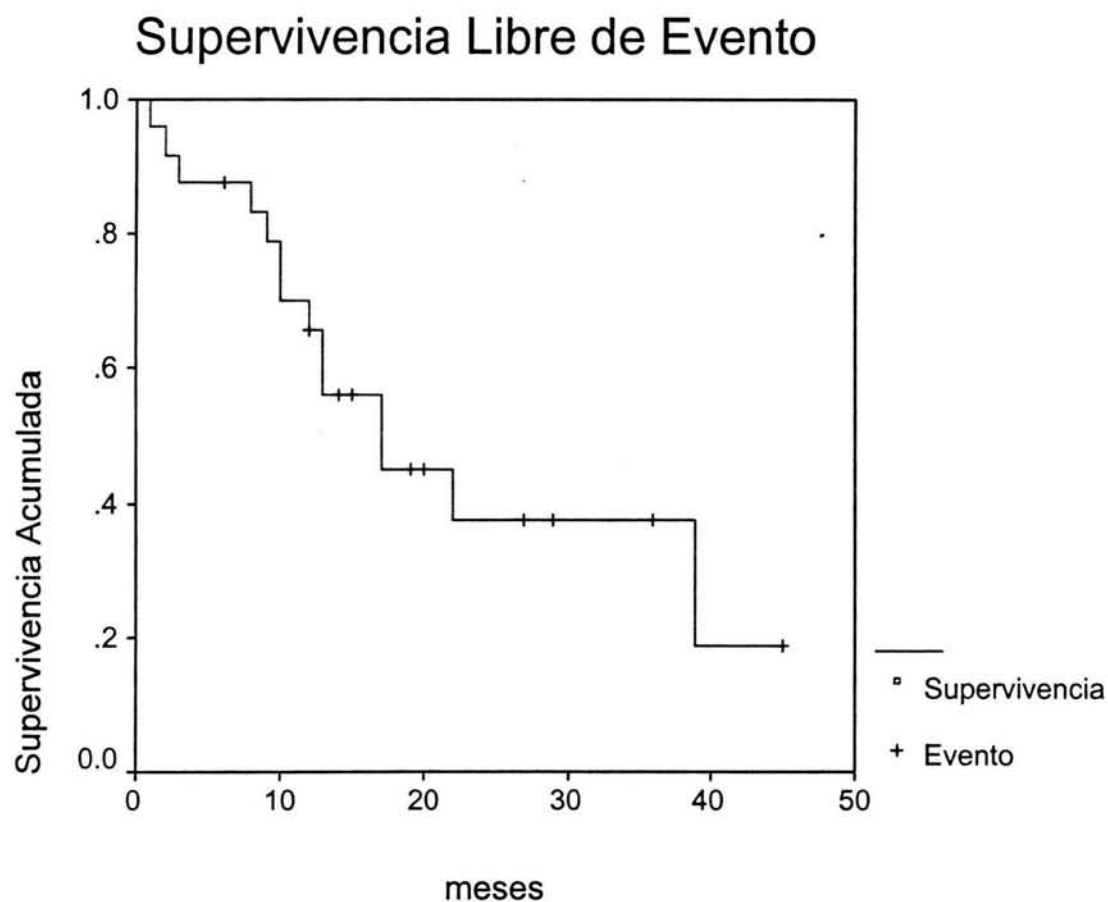
Tabla 3 Secuelas neurocognitivas encontradas en 24 pacientes con diagnóstico de Meduloblastoma

	Bajo rendimiento Escolar	Hipoacusia	Endotropia	Disdiadococinecia y Dismetria	Alteraciones del lenguaje	Ceguera
(n)	7	2	4	12	7	2
Porcentaje	28%	8%	8%	48%	28%	8%

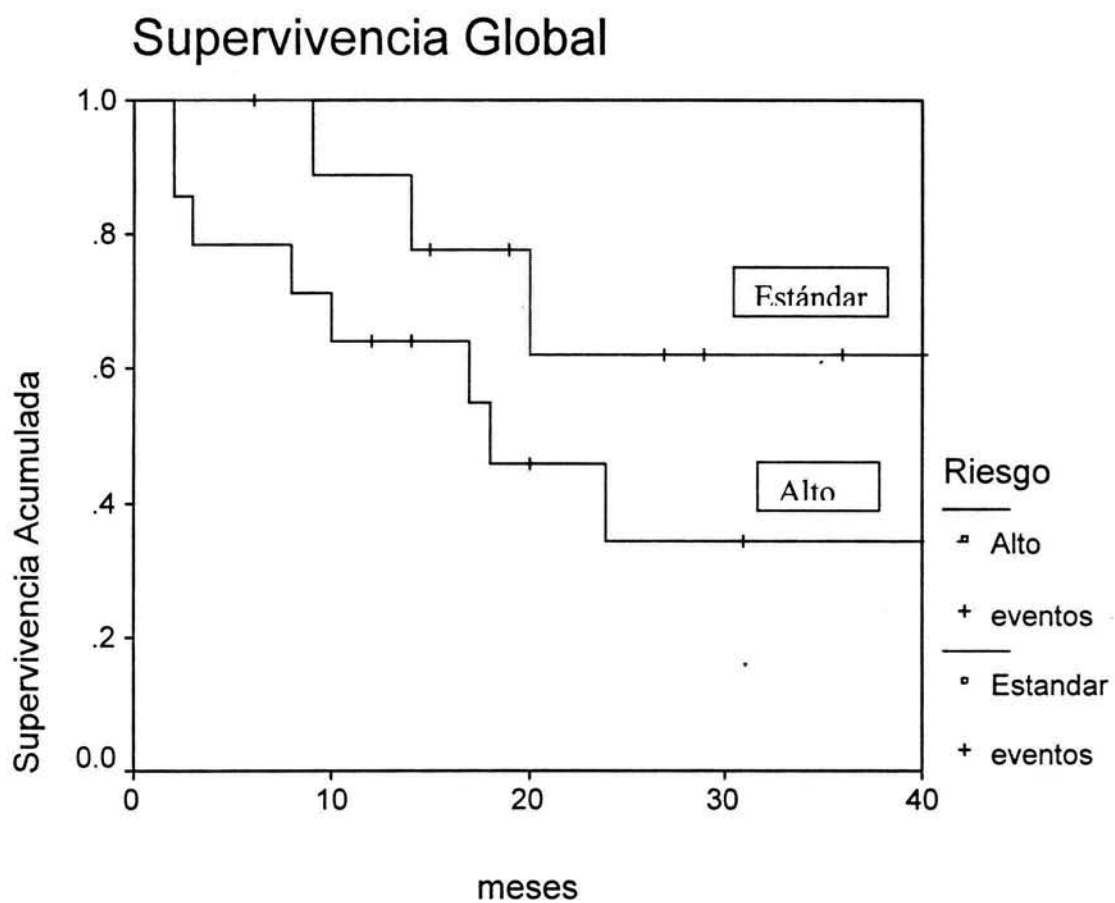
Gráfica 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global para todo el grupo de 24 pacientes con meduloblastoma



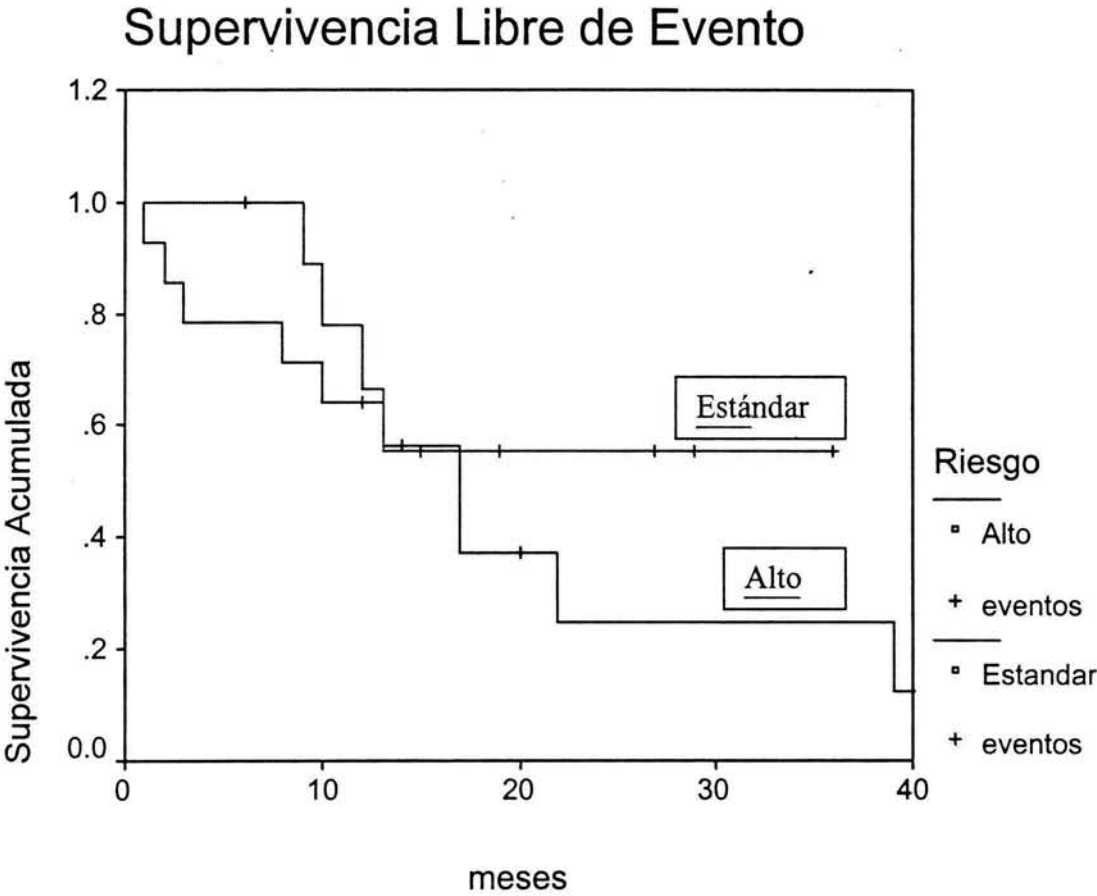
Gráfica 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento para todo el grupo de 24 pacientes con meduloblastoma



Gráfica 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global de acuerdo a riesgo



Gráfica 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento de acuerdo a riesgo



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rorke LB: The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 42 (1): 1-15, 1983.
- 2.- Gilles FH: Classifications of childhood brain tumors. *Cancer* 56 (7 Suppl): 1850-7, 1985.
- 3.-Dehner LP: Peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. A nosologic concept seeking a consensus. *Arch Pathol Lab Med* 110 (11): 997-1005, 1986.
- 4.-Giangaspero F, Bigner SH, Kleihues P, et al: Medulloblastoma, in: Kleihues P, Cavenee WK (eds): *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2000, pp 129-137
- 5.- Lanzkowsky P *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 3a edición 2000
- 6.- Strother DR, Poplack IF, Fisher PG, et al.: Tumors of the central nervous system. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002., pp 751
- 7.-Gurney JG Smith MA Bunin GR CNS and miscellaneous intracranial and intraespinal neoplasms: En Ries LAG Smith MA Gurney JG et al *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995* NIH pub No 99-4649. Bethesda MD National Cancer Institute SEER program 1999, 51-63
- 8.-MPM GONZALEZ, AAB MARTINEZ, SA MEDINA *et al*. TUMORES SOLIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ. REVISION DE 5 AÑOS. *Bol Med Hosp Infant Mex*, sep. 2002, vol.59, no.9. ISSN 1665-1146
- 9.-Packer RJ: Brain tumors in children. *Arch Neurol* 1999 Apr; 56(4): 421-5
- 10.-Russo C, Pellarin M, Tingby O, et al.: Comparative genomic hybridization in patients with supratentorial and infratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 86 (2): 331-9, 1999
- 11.- Nicholson JC, Ross FM, Kohler JA, et al.: Comparative genomic hybridization and histological variation in primitive neuroectodermal tumours. *Br J Cancer* 80 (9): 1322-31, 1999.
- 12.-Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, et al.: Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature* 415 (6870): 436-42, 2002.
- 13.- Grotzer MA, Janss AJ, Fung K: TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol* 2000 Mar; 18(5): 1027-35

- 14.-Paul Graham Fisher, Peter C. Burger, Charles G. Eberhart Biologic Risk Stratification of Medulloblastoma: The Real Time Is Now *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 6 (March 15), 2004: pp. 971-974
- 15.-Gould VE Jansson DS Molenaar WM et al.Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system.Patterns of expression of neuroendocrine markers, and all classes of intermediate filament proteins. *Lab Invest* 1990, 62; 498-509
- 16.- Giangaspero F. Rigobello L., Badiali M. et al Large-cell medulloblastomas. A distinct variant with highly aggressive behavior. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:687-693
- 17.- Brown HG Kepner JL Perlman EJ et. al "Large cell/anaplastic " medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group Study *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59, 857-865.
- 18.- Kleihues P, Cavenee WK, eds.: *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000.
- 19.-Berry MP Jenkin RD Keen CW et al Radiation treatment form medulloblastoma A 21-year review *J Neurosurg* 1981 , 55-43-51
- 20.- D'Angio GJ Sinniah D Meadows AT Evans EA et al *Practical pediatric oncology* New York: wiley Liss,1992
- 21.- Walter A., Mulhern R., Gajjar A., et al Survival and neurodevelopmental outcome of young children with Medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital *Journal of Clinical Oncology* Vol 17, No.12 (december) 1999 pp 3720-3728
- 22.-Brown HG Kepner JL Perlman EJ et. al "Large cell/anaplastic " medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group Study *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59, 857-865.
- 23.-Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al.: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 328 (24): 1725-31, 1993.
- 24.- 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* 18 (16): 3004-11, 2000.
- 25.-Schofield DE, Yunis EJ, Geyer JR, et al.: DNA content and other prognostic features in childhood medulloblastoma. Proposal of a scoring system. *Cancer* 69 (5): 1307-14, 1992.
- 26.-Tomita T, Yasue M, Engelhard HH, et al.: Flow cytometric DNA analysis of medulloblastoma. Prognostic implication of aneuploidy. *Cancer* 61 (4): 744-9, 1988.
- 27.-Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM: Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Childrens Cancer Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1995 Jul; 13(7): 1687-96)

- 28.-Yao MS, Mehta MP, Boyett JM, et al.: The effect of M-stage on patterns of failure in posterior fossa primitive neuroectodermal tumors treated on CCG-921: a phase III study in a high-risk patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (3): 469-76, 1997.
- 29.-Kieffer-Renaux V, Bulteau C, Grill J: Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospinal irradiation doses. *Dev Med Child Neurol*
- 30.-Peter C. Burger, Charles G. Eberhart Biologic Risk Stratification of Medulloblastoma: The Real Time Is Now *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 6 (March 15), 2004: pp. 971-974), 2000 Nov; 42(11): 741-5
- 31.-Pollack IF: Brain tumors in children. *N Engl J Med* 331 (22): 1500-7, 1994.
- 32.-Cohen ME, Duffner PK, eds.: *Brain Tumors in Children: Principles of Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1994.
- 33.-Fukunaga-Johnson N, Lee JH, Sandler HM, et al.: Patterns of failure following treatment for medulloblastoma: is it necessary to treat the entire posterior fossa? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 (1): 143-6, 1998.
- 34.-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* 52 (3): 599-605, 2002.
- 35.-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* 18 (16): 3004-11, 2000.
- 36.-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* 19 (15): 3470-6, 2001.
- 37.-Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al.: Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17 (7): 2127-36, 1999.
- 38.-Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al.: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81 (5): 690-8, 1994.
- 39.-Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, et al.: The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 72 (4): 572-82, 1990.
- 40.-Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, et al.: Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight

drugs in 1 day: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 12 (8): 1607-15, 1994.

41.-Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, et al.: Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol* 19 (2): 480-7, 2001.

42.-Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al.: The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. *Neuro-oncol* 1 (2): 152-61, 1999.

43.-Copeland DR, deMoor C, Moore BD 3rd, et al.: Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. *J Clin Oncol* 17 (11): 3476-86, 1999.

44.-Mulhern RK, Horowitz ME, Kovnar EH, et al.: Neurodevelopmental status of infants and young children treated for brain tumors with preirradiation chemotherapy. *J Clin Oncol* 7 (11): 1660-6, 1989.

45.- Ater JL, van Eys J, Woo SY, et al.: MOPP chemotherapy without irradiation as primary postsurgical therapy for brain tumors in infants and young children. *J Neurooncol* 32 (3): 243-52, 1997.

46.-Tait DM Thorton – Jhones H Bloom HGJ Et al., Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multicentre control trial of the Internacional Society of Paediatric Oncology (SIOP 1) *Eur J Cancer* 1990;26; 464-469

47.-Krishner JP Ragab AH Kun L et al. Nitrogen mustard vincristine, procarbazine, and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma *L Neurosurg* 1991; 74: 905-909

48.-Bailey CC, Gnekow A, Wekell S et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *Internacional Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO) SIOP II Med Ped Oncology* 1995; 25:166-178

49.-Packer RJ Goldwein JW Boyett J et al Early results of reduced-dose radiotherapy plus chemotherapy for children with non-disseminated medulloblastoma (MB): a Children's Cancer Group Study. *Pediatr Neurosurg* 1995; 55:516^a

50.-Finlay JL The "head start" regime for children less than 6 years of age newly-diagnosed with malignant brain tumors. *J Neurooncol* 1996;28;68^a

51.- Bauman GS Sneed PK Eara WM et al., *Int J Radiation Oncology Biol Phys* Vol 36 No. 2 pp 433-441 1996

52.-Walter A Mulhern R Gajjar A et al Survival and neurodevelopment Outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital *JCO* col. 17 No 12 dec. 1999 pp 3720-3728)

- 53.- Jenkin D, Greenberg M, Hoffman H, et al.: Brain tumors in children: long-term survival after radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (3): 445-51, 1995.
- 54.-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* 21 (8): 1581-91, 2003.
- 55.-Cangir A, van Eys J, Berry DH, et al.: Combination chemotherapy with MOPP in children with recurrent brain tumors. *Med Pediatr Oncol* 4 (3): 253-61, 1978.
- 56.-Friedman HS, Oakes WJ: The chemotherapy of posterior fossa tumors in childhood. *J Neurooncol* 5 (3): 217-29, 1987.] [Needle MN, Molloy PT, Geyer JR, et al.: Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 29 (1): 28-32, 1997.
- 57.-Gaynon PS, Ettinger LJ, Baum ES, et al.: Carboplatin in childhood brain tumors. A Children's Cancer Study Group Phase II trial. *Cancer* 66 (12): 2465-9, 1990.] [
- 58.-Gentet JC, Doz F, Bouffet E, et al.: Carboplatin and VP 16 in medulloblastoma: a phase II Study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Med Pediatr Oncol* 23 (5): 422-7, 1994.] [
- 59.-Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, et al.: High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 16 (1): 222-8, 1998.
- 60.- Kortmann RD, Jul J, Timmermann B et al., Posoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of German prospective randomized trial HIT '91 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 269-279)
- 61.-Sawamura Y, Ikeda J, Ishii N, Kato T, Tada M, Abe H, Shirato H. Combined irradiation and chemotherapy using ifosfamide, cisplatin, and etoposide for children with medulloblastoma/posterior fossa primitive neuroectodermal tumor--results of a pilot study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1996 Sep;36(9):632-8
- 62.- Voute PA, van den Berg H, Behrendt H, Michiels E, de Kraker J Ifosfamide in the treatment of pediatric malignancies. *Semin Oncol*. 1996 Jun;23(3 Suppl 7):8-11.
- 63.- NM Marina, J Rodman, SJ Shema, et al VM Santana, M Hudson, J Wilimas and W Meyer Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in children with relapsed solid tumors *Journal of clinical oncology*