

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION SECRETARIA DE
SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**RESULTADOS DE 10 AÑOS DE TRATAMIENTO DE
MEDULOBLASTOMA. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

POR

DR. MIGUEL ANGEL GARRIDO HERNANDEZ

TESIS PROPUESTA PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD DE

ONCOLOGIA MEDICA PEDIATRICA

ASESOR

DRA. ANA MARIA NIEMBRO ZUÑIGA

DR. ROBERTO RIVERA LUNA

MEXICO DF,

2005



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.

TABLA DE CONTENIDO

• TABLA DE CONTENIDO.....	3
• RESUMEN.....	4
• ANTECEDENTES.....	7
MEDULOBLASTOMA.	
ASPECTOS GENERALES SOBRE OPCIONES DE TRATAMIENTO.	
OPCIONES DE TRATAMIENTO	
RIESGO PROMEDIO	
RIESGO ALTO	
• JUSTIFICACION.....	23
• OBJETIVO.....	24
• MATERIAL Y MÉTODO.....	25
• RESULTADOS.....	28
• TABLAS DE RESULTADOS Y GRAFICOS.....	29
• DISCUSION.....	44
• BIBLIOGRAFIA.....	46

PALABRA CLAVE: MEDULOBLASTOMA, TUMORES CEREBRALES INFANTIL, FACTORES PRONOSTICO, SUPERVIVENCIA.

RESUMEN

ANTECEDENTES: LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL REPRESENTAN LA SEGUNDA CAUSA DE CÁNCER PEDIÁTRICO DIAGNOSTICADO CADA AÑO EN ESTADOS UNIDOS. EN PAÍSES LATINOAMERICANOS OCUPA EL TERCER LUGAR (ARGENTINA, BRASIL Y CUBA). LA INCIDENCIA SE HA INCREMENTADO A 3.3 CASOS POR 100,000, ENTRE 1990 A 1994. EN MÉXICO EN EL AÑO 1996 SE REPORTÓ QUE LOS TUMORES DEL SNC OCUPAN EL TERCER LUGAR DE TODAS LAS NEOPLASIAS MALIGNAS. EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA OCUPA EL CUARTO LUGAR ANTECEDIDO A LEUCEMIAS, LINFOMAS Y RETINOBLASTOMA. SE CLASIFICAN DE ACUERDO A SU HISTOLOGÍA, PERO LA SITUACIÓN DEL TUMOR Y EL GRADO DE SU EXTENSIÓN SON FACTORES IMPORTANTES QUE AFECTAN EL TRATAMIENTO Y EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD. 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. EL MEDULOBLASTOMA CONSTITUYE EL 20% DE LOS TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y 40% DE LOS TUMORES QUE SE ORIGINAN EN EL CEREBELO Y ES EL TUMOR MALIGNO MÁS FRECUENTE EN LA NIÑEZ. SU ORIGEN SE SITÚA EN LA CAPA GRANULAR EXTERNA QUE NORMALMENTE MIGRAN 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. LA EDAD DE PRESENTACIÓN ES ENTRE LOS 3 Y 4 AÑOS. FRECUENTEMENTE ESTOS TUMORES INFILTRAN DIFUSAMENTE A TRAVÉS DE LAS CAPAS MOLECULARES DE LA CORTEZA CEREBELOSA POR DEBAJO DE LA PIA SIMILAR A LO QUE OCURRE NORMALMENTE EN LAS ETAPAS EMBRIONARIAS. DADA SU

PROXIMIDAD CON EL CUARTO VENTRÍCULO Y ESPACIO SUBARACNOIDEO, ESTOS TUMORES SE DISEMINAN POR LA CIRCULACIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO CON SIEMBRAS A LO LARGO DEL ESPACIO SUBARACNOIDEO Y ALREDEDOR DE LA MÉDULA ESPINAL. EN RELACIÓN A FACTORES DE BUEN PRONÓSTICO SE CONSIDERAN: LA EXTIRPACIÓN TOTAL DEL TUMOR, BUENA FUNCIÓN NEUROLÓGICA, TRATAMIENTO RADIOTERAPÉUTICO A CRÁNEO Y NEUROEJE Y QUIMIOTERAPIA.

OBJETIVO: CONOCER LA EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS DEL MEDULOBLASTOMA, DETERMINANDO LA SOBREVIDA GLOBAL ASÍ COMO SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD, EN LAS DIFERENTES ÉPOCAS DEL TRATAMIENTO ESTABLECIDO Y CORRELACIONAR CON FACTORES PRONÓSTICOS.

DISEÑO: EL PRESENTE PROTOCOLO ES UN ESTUDIO RETROLECTIVO QUE ANALIZARÁ LOS CASOS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA, ACEPTADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA QUE FUERON SOMETIDOS A TRATAMIENTO EN UN PERIODO DE 10 AÑOS. A PARTIR DE ENERO DE 1992.

MATERIAL Y MÉTODOS: SE REVISARÁN LOS EXPEDIENTES DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA QUE INGRESARON AL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, APLICÁNDOSE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN, PROCEDIENDO A LLENAR LA HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS, PARA POSTERIORMENTE REALIZAR EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

RESULTADOS: LA SOBREVIDA GLOBAL FUE DE 59.57% EN UN RANGO DE 5.2 MESES A 151.6 MESES (MEDIA= 93.61, INTERVALO DE CONFIANZA AL 95% DE 73.8 A 113.4). LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD FUE DE

57.4% EN UN RANGO DE 5.2 MESES A 151.6 MESES (MEDIA= 91.65, INTERVALO DE CONFIANZA AL 95% DE 71.9 A 111.3).

DISCUSION: SE DEMOSTRÓ UNA SOBREVIDA GLOBAL DEL 59.7% CON UN RANGO DE 93,61 MESES DEL DIAGNÓSTICO , Y UNA SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS DEL 57.4% , COMPARANDO CON ESTUDIOS DEL POG, SIOP SE TIENE UNA SOBREVIDA GLOBAL DEL 50 AL 60% EN LOS PACIENTES CON CONTROL DE LA ENFERMEDAD, CONSIDERANDO ASÍ QUE LA CIRUGÍA, QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONTINUAN SIENDO EL MANEJO ÓPTIMO PARA UNA SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS A LARGO PLAZO. SE DEJA ABIERTA LA POSIBILIDAD DE CONTINUAR EL ESTUDIO PARA PODER AMPLIAR LA POBLACIÓN Y DETERMINAR LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN LA POBLACIÓN INFANTIL MEXICANA CON MEDULOBLASTOMA , CON LA EXPECTATIVA DE TRABAJAR EN CONJUNTO CON EL SERVICIO DE PATOLOGÍA PARA VALORAR EN ESTOS PACIENTES LA PRESENCIA DE MARCADORES TUMORALES PRONÓSTICOS .

ANTECEDENTES

Los tumores del sistema nervioso central representan la segunda causa de cáncer pediátrico diagnosticado cada año en Estados Unidos. En países latinoamericanos ocupa el tercer lugar (Argentina, Brasil y Cuba). La incidencia se ha incrementado a 3.3 casos por 100,000, entre 1990 a 1994. En México en el año 1996 se reportó que los tumores del SNC ocupan el tercer lugar de todas las neoplasias malignas. En el Instituto Nacional de Pediatría ocupa el cuarto lugar antecedido a Leucemias, Linfomas y Retinoblastoma. Se clasifican de acuerdo a su histología, pero la situación del tumor y el grado de su extensión son factores importantes que afectan el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Se desconoce la causa de la gran mayoría de los tumores cerebrales infantiles. Para el diagnóstico y la clasificación de los tumores, está en constante aumento el uso de la inmunohistoquímica, los resultados genéticos moleculares y citogenéticos y las medidas de actividad mitótica.

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. Entre los tumores infratentoriales comunes (fosa posterior) se encuentran los siguientes:

Astrocitoma cerebelar (por lo general pilocítico, pero también fibrilar y de alto grado)

Meduloblastoma (tumor neuroectodermico primitivo)

Ependimoma (de grado bajo o anaplásico)

Glioma del tallo encefálico (suele diagnosticarse sin biopsia, por medio de una neurorradiografía; puede ser de alto o bajo grado)

Teratoide atípico

Los tumores supratentoriales incluyen aquellos tumores que ocurren en la región selar o supraselar del cerebro y en otras áreas del cerebro. Los tumores selares y supraselares comprenden aproximadamente el 20% de los tumores cerebrales infantiles, incluso los siguientes:

Craneofaringioma

Gliomas diencefálicos (del quiasma, hipotalámico o talámico o ambos) por lo general de bajo grado

Tumores de células germinales (germinoma)

Otros tumores que ocurren de forma supratentorial incluyen los siguientes:

Astrocitoma o glioma de bajo grado (grado 1 o grado 2)

Astrocitoma de alto grado o maligno (astrocitoma anaplásico, glioblastomas multiformes (grado 3 o grado 4)

Glioma mixto (de alto o bajo grado)

Oligodendroglioma (de alto o bajo grado)

Tumor neuroectodérmico primitivo (neuroblastoma cerebral)

Ependimoma (de bajo grado o anaplásico)

Meningioma

Tumores del plexo coroideo (papiloma y carcinoma)

Tumores pineales parenquimales (pineoblastoma, pineocitoma o tumor parenquimatoso pineal mixto)

Tumor glial neuronal y neuronal mixto (ganglioglioma, ganglioglioma desmoplásico infantil, tumor neuroepitelial disembrionárico)

Metástasis (poco común) de malignidades extraneurales

Entre los conceptos generales importantes que deberán ser entendidos por quienes atienden a un niño con tumor cerebral se encuentran los siguientes:

Sólo se puede seleccionar la terapia apropiada si se hace un diagnóstico correcto y se determina con precisión la etapa de la enfermedad.

Los niños con tumores primarios cerebrales 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, la neurología, la rehabilitación, la neuropatología, la radiooncología, la oncología médica, la neurorradiología, la endocrinología y la psicología, y que tengan conocimientos especiales sobre el cuidado de pacientes con estas enfermedades.[1-5]

Más de la mitad de los niños a los que se diagnostica un tumor cerebral sobrevivirán 5 años a partir del diagnóstico. En algunos subgrupos de pacientes, es posible obtener una tasa aún más elevada de supervivencia y curación. El tratamiento de cada niño deberá realizarse con intención curativa. Antes de iniciar la terapia se deberán

considerar las secuelas posibles a largo plazo de la enfermedad y de su tratamiento.

No se ha determinado el régimen de tratamiento óptimo para la mayoría de los tumores cerebrales infantiles. Los niños que tienen tumores cerebrales deberán ser considerados para su ingreso en una prueba clínica cuando haya disponible un estudio adecuado. Varias instituciones y grupos de cooperación están llevando a cabo dichas pruebas clínicas.

Las pautas para los centros de cáncer pediátrico y su papel en el tratamiento de pacientes pediátricos con cáncer han sido delineados por la Academia Americana de Pediatría.[6]

Sigue sin conocerse la causa de la gran mayoría de los tumores cerebrales infantiles.[7,8]

La clasificación de los tumores cerebrales se basa tanto en sus características histopatológicas como en su ubicación en el cerebro. 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 la de los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales [9,10] La nomenclatura de los tumores cerebrales pediátricos es polémica y potencialmente confusa. Algunos patólogos abogan por el abandono de las clasificaciones tradicionales basadas en la morfología, como "meduloblastoma" en favor de una terminología que dependa más de las características fenotípicas del tumor. En un sistema así, el meduloblastoma se denomina tumor neuroectodérmico primitivo y luego se subdivide en base a la diferenciación celular. [11-14] La clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud de tumores cerebrales conserva el término "meduloblastoma" para los tumores indiferenciados de la fosa posterior.[15] También mantiene categorías separadas para los tumores cerebrales neuroectodérmicos primitivos y los tumores pineales de células pequeñas redondas (pineoblastomas). La clasificación patológica de los tumores cerebrales pediátricos es un área especializada que está en período de evolución; se recomienda enfáticamente el examen del tejido diagnóstico por un neuropatólogo que tenga experiencia en esta área en especial.

MEDULOBLASTOMA

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. Además, se puede diseminar a través del líquido cefalorraquídeo intracranealmente, a la médula espinal o ambos. Todo paciente con meduloblastoma deberá ser evaluado mediante un exámen de imágenes de todo el neuroeje, y siempre que sea posible, un análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar células tumorales libres en el espacio subaracnoideo [16]. El método más sensible disponible para evaluar la metástasis subaracnoidea de la médula espinal es el exámen de la médula mediante imágenes por resonancia magnética (IRM) realizado con gadolinio. Si se usa una IRM, se debe obtener una imagen de toda la médula espinal en al menos dos planos con cortes contiguos de resonancia magnética efectuados después de hacerse resaltar con gadolinio. Debido a que en algunas ocasiones el meduloblastoma se disemina por metástasis fuera del sistema nervioso central, especialmente al hueso, puede que sea útil realizar una exploración ósea con gamagrafía ósea así como también una aspiración de médula ósea y una biopsia de médula ósea en los casos de pacientes sintomáticos o en quienes tienen niveles anormales de

hemoglobina.. Hasta hace poco, el sistema de etapas más comúnmente utilizado era el propuesto por Harisiadis y Chang. Este sistema estatifica al tumor mediante una evaluación clínica-quirúrgica. En estos momentos se están empleando sistemas de clasificación postoperatorios alternativos que se basan en impresiones quirúrgicas y estudios postoperatorios por imágenes. Los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen claramente un riesgo mayor de recaída de la enfermedad.[17] Entre otros factores de mal pronóstico se encuentran el ser menor de 3 años al momento del diagnóstico, la complicación del tronco encefálico, la resección subtotal y un tumor de la fosa no posterior.[17-19] La importancia pronóstica de la complicación del tronco encefálico está aún siendo debatida. Estas variables de pronóstico tienen que evaluarse en el contexto del tratamiento recibido. Los marcadores biológicos, tales como TrkC, expresión C-MYC, y HER2 podrían ser predictores independientes pero aún no han sido incorporados en los esquemas de estadificación. [20-27] En la actualidad se utilizan dos subclasificaciones principales:

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 cc's de enfermedad residual); no hubo diseminación.[3]

Riesgo alto: Niños menores de 3 años de edad o aquéllos con enfermedad metastásica, resección subtotal (>1.5 cc's de enfermedad residual), localización de fosa no posterior o una combinación de las tres.[3]

ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Muchas de las mejoras en la supervivencia del cáncer infantil se han logrado como resultado de pruebas clínicas que han tratado de perfeccionar la mejor terapia disponible y aceptada. Las pruebas clínicas pediátricas están diseñadas para comparar nuevas terapias con las terapias actualmente aceptadas como estándar. Esta comparación puede hacerse en un estudio aleatorio de dos grupos de tratamiento o al evaluar un tratamiento nuevo solo y comparar los resultados con los que se habían obtenido previamente con la terapia existente.

Debido a que el cáncer en los niños es relativamente poco común, se debe considerar el ingreso de todos los pacientes con tumores cerebrales en pruebas clínicas. Para determinar e implementar un tratamiento óptimo, se requiere la planificación del tratamiento por parte de un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer que tengan experiencia en el tratamiento de tumores cerebrales infantiles.

La radioterapia de tumores cerebrales pediátricos demanda alta especialización técnica y se deberá llevar a cabo en centros con experiencia en esa área para asegurar resultados óptimos. Cuando se utilizan técnicas por debajo del estándar óptimo, estas generalmente terminan en fracaso en la unión de los campos cerebroespinales o en la región de la placa cribiforme. [28]

Previamente el tratamiento ha consistido en cirugía con radioterapia. Existe evidencia que sugiere que las resecciones quirúrgicas más extensas están relacionadas con una mejoría en la tasa de supervivencia, principalmente en niños con enfermedad no diseminada de la fosa posterior en el momento del diagnóstico. Se ha demostrado que la quimioterapia es activa en pacientes con meduloblastomas recurrentes. Algunas pruebas aleatorias prospectivas y pruebas extensas con un solo grupo 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, y se ha mostrado el papel de la quimioterapia en el tratamiento de los tumores cerebrales infantiles.[29-31] Los niños menores de 3 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.[32,33] 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.[29-34] Se están diagnosticando cada vez con más frecuencia tumores secundarios en las personas que sobreviven por largo tiempo.[36-38] El manejo de estos pacientes a largo plazo es algo complejo que requiere un enfoque multidisciplinario.

El tratamiento de meduloblastoma debe venir precedido de una evaluación cuidadosa para determinar por completo la extensión de la enfermedad. Con la cirugía se deberá intentar la máxima reducción del tumor; los niños sin enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia mejor libre de progresión si la enfermedad residual es mínima después de la cirugía. Después de la operación, se deberán llevar a cabo estudios para determinar si el paciente tiene un riesgo alto de recaer. Los criterios de clasificación del riesgo aparecen en la sección sobre información de las etapas. Los pacientes con tumor extensivo deben ser considerados personas con

"alto riesgo" de recaer y ser tratados con protocolos diseñados específicamente para ellos. [36]

OPCIONES DE TRATAMIENTO [39-41]

RIESGO PROMEDIO

El tratamiento tradicional postquirúrgico para estos pacientes ha consistido en radioterapia con 5400 a 5580 cGy a la fosa posterior y aproximadamente 3600 cGy a todo el neuroeje (es decir, a todo el cerebro y la médula espinal). Mientras que el refuerzo estándar en el meduloblastoma es la fosa posterior completa, los patrones de fracaso de los datos indican que el uso del refuerzo al lecho tumoral podría ser igualmente eficaz,[42] y a la vez se le relaciona con una toxicidad reducida.[43,44] Se desconoce la dosis mínima de radioterapia necesaria para controlar la enfermedad. Los intentos de disminuir la dosis de radioterapia craneoespinal a 2340 cGy han resultado en un aumento de la incidencia de recaídas leptomeníngeas aisladas.[45] La radioterapia, acompañada de quimioterapia, ha mostrado controlar la enfermedad del paciente en un 80% y podría disminuir la severidad de las secuelas neurocognitivas.[46,47]

RIESGO ALTO

En pacientes que presentan riesgo precario, 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 lograrán controlar la enfermedad a largo plazo.[48] Estos son pacientes que, en el momento del diagnóstico, tienen tumores extensos localmente y con frecuencia no resecables en la fosa posterior, complicación del tronco del encéfalo también en el momento del 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" en el momento del diagnóstico.[39,49] Estos pacientes deben ser considerados para pruebas clínicas.[39,40]

NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS DE EDAD

Algunos pacientes menores de 3 años de edad con meduloblastoma recientemente diagnosticado responderán, al menos parcialmente, a la quimioterapia.[50] Algunos pacientes, especialmente aquéllos con enfermedad postoperatoria residual mínima, pueden tener una

respuesta duradera.[40,51] Los niños que son tratados con quimioterapia solamente podrían tener mejores resultados neurocognitivos que aquellos a los que se les trata con radioterapia, con o sin quimioterapia.[52] Por esta razón, se deberá hacer un esfuerzo especial para que los pacientes menores de 3 años de edad ingresen en estudios que usan quimioterapia para postergar, modificar o posiblemente evitar la necesidad de usar radioterapia.[51] Se ha usado con algo de éxito quimioterapia en dosis elevadas con rescate de médula ósea autóloga seguido de radioterapia focal en niños jóvenes con enfermedad recurrente localizada para quienes ha fallado la quimioterapia primaria. Aunque la quimioterapia está siendo utilizada para prevenir los daños neurológicos causados por la radioterapia en pacientes muy jóvenes, puede haber deficiencias neurológicas en los niños previas a la iniciación de la terapia, y se ha notado un daño neurológico progresivo durante la terapia. [53]

La recurrencia de los tumores cerebrales infantiles no es poco común y puede suceder muchos años después del tratamiento inicial. [54] La enfermedad puede recurrir en el sitio del tumor primario o, especialmente en tumores malignos, en sitios no contiguos del sistema

nervioso central. La recaída sistémica es poco común, pero puede ocurrir. En el momento de la recurrencia, lo indicado para todos los tumores malignos y, a veces, para lesiones más benignas, es una evaluación completa de la extensión de la recurrencia. Puede ser necesario hacer una biopsia o una resección para confirmar la recaída, ya que otras 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 en base al tipo del tumor inicial, la duración entre el tratamiento inicial y la reaparición de la lesión y el cuadro clínico. Los pacientes con meduloblastoma que recurre después de recibir radioterapia sola deben ser considerados para el tratamiento con agentes activos conocidos, los cuales incluyen la vincristina, la ciclofosfamida, el cisplatino, el carboplatino, la lomustina y el etopósido; aunque se ve una respuesta en más del 50% de los pacientes, el control de la enfermedad a largo plazo es poco común.[55-57] Se deberá considerar el ingreso en estudios de nuevos enfoques terapéuticos incluyendo la quimioterapia con dosis elevadas y el rescate de célula madre autóloga en el momento de la recaída después de administrarse radioterapia sola o radioterapia y quimioterapia. Debido a alta morbilidad ocasionada por la radioterapia

en menores de 3 años, la cirugía continúa siendo la base para mejorar el pronóstico seguido de la quimioterapia [58-60]

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer los resultados de 10 años de tratamiento del Meduloblastoma, en el Instituto Nacional de Pediatría.

ESPECÍFICOS

- A. Evaluar los factores pronósticos para la sobrevida de pacientes con Meduloblastoma.
- B. Determinar si el tamaño y grado de resección tumoral son variables independientes.
- C. Determinar la edad como factor pronóstico.
- D. Determinar el rol que juega la radioterapia versus no radioterapia.
- E. Determinar la morbilidad con el esquema Packer de quimioterapia.
- F. Determinar el número de pacientes con secuelas importantes al tratamiento.
- G. Determinar la sobrevida global así como libre de enfermedad.

JUSTIFICACION

El Meduloblastoma es uno de los tumores cerebrales más frecuentes en pediatría, en nuestra institución son aceptados aproximadamente de 12 a 15 casos por año; siendo tratado con diferentes modalidades de tratamiento para lograr la curación de

esta neoplasia; en ocasiones el diagnóstico es tardío, por lo que se afecta la sobrevida a largo plazo. Siendo necesario analizar la experiencia existente hasta el momento; para poder determinar los factores de riesgo que en nuestra población prevalecen, así como establecer cuál es el tratamiento adecuado con el fin de mejorar la sobrevida y calidad de vida de nuestros pacientes. Se considera analizar estos 10 años ya que fue cuando se estipuló la aplicación del protocolo de Packer en nuestro servicio. Posterior a cirugía y radioterapia, se inicia con el esquema de quimioterapia que se describe a continuación:

- a) vincristina 1.5 mgm²ds x 1**
- b) Cisplatino (CDDP) 80 mgm²di x 1**
- c) CCNU 75 mgm²di x 1**

Se administran 6 cursos de este esquema con un intervalo de 6 semanas.

MATERIAL Y METODO

HIPOTESIS:

El volumen tumoral, porcentaje de resección, y la edad, son los factores pronósticos más importantes para la sobrevida en niños con Meduloblastoma.

El esquema de Paker es el mejor esquema de tratamiento.

La sobre vida global es del 86 %.

CLASIFICACION DEL ESTUDIO.

Se estudiará una cohorte en forma retrolectiva en un estudio clínico, observacional, descriptivo, longitudinal y de análisis de riesgos.

POBLACIÓN OBJETIVO.

El estudio se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría, siendo esta institución de tercer nivel, que presentan una población concentrada para este tipo de padecimientos. Se incluirán todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Meduloblastoma registrados en el archivo clínico de enero de 1992 hasta diciembre del 2002 que fueron tratados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes de 1 a 18 años.

Cualquier género.

Pacientes pediátricos con el diagnóstico histopatológico de meduloblastoma efectuado o confirmado por el Instituto Nacional de Pediatría.

Pacientes sin tratamiento previo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Falta de información en los expedientes de las variables internas.

Pacientes que abandonaron tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1.- Pacientes tratados fuera del INP.
- 2.- Pacientes sin diagnóstico confirmado por patología.
- 3.- Pacientes que abandonaron tratamiento.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO.

Se revisarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico histológico de Meduloblastoma que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría, reportados o confirmados por el Departamento de Patología. Se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión en todos los pacientes, se llenará la hoja de captación de información, analizando los variables de edad, género, cuadro clínico, tiempo de los síntomas y tiempo del diagnóstico, estudios de imagen, tamaño tumoral antes y después de la cirugía (medición de volumen $a^2 + b \times \pi / 6$), dosis de radioterapia, esquema de quimioterapia, complicaciones, el tiempo en que se presentó la recaída, estado actual de los pacientes y secuelas. Se determinará meses de sobrevida desde el diagnóstico hasta la muerte o última consulta (SVG) sobrevida global y meses desde el diagnóstico hasta el momento de recaída (SLE) sobrevida libre de enfermedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará estadística descriptiva para conocer las frecuencias de presentación por género, edad, tamaño tumoral, grado de resección, estadio de la enfermedad según clasificación de CHANG, si recibió o no radioterapia.

Se realizará análisis univariado para conocer las asociaciones entre las variables pronósticas de tamaño tumoral, grado de resección, edad,, género, estadio, radioterapia, esquema de quimioterapia utilizado, y posteriormente un análisis de regresión de Cox para conocer cual es la variable de mayor peso.

Se calculará los riesgos relativos para la estimación del riesgo en las asociaciones estudiadas:

Tamaño tumoral
Grado de resección
Utilización de radioterapia
Esquema de quimioterapia
Cual es el factor que predispone para la recaída.

Se utilizará la prueba de Mantel-Haenzell para la estimación de riesgos y para la construcción de los intervalos de confianza al 95% así como pruebas de estadística simple en una tabla de dos por dos o el test exacto de Fisher para la probabilidad de valor de p que debe de tener un valor de significancia menor de 0.05.

Se analizará la sobrevida por un análisis univariado a través de la estimación de Kaplan-Meier y la comparación de la sobrevida global (SVG), sobrevida libre de enfermedad(SLE).

El tiempo cero del análisis se tomará a partir del dato del diagnóstico definitivo (cirugía inicial).

Para la sobrevida libre de enfermedad además de la fecha del diagnóstico, se considerará la fecha de recaída así como el evento final y la última fecha del seguimiento.

Para la sobrevida global se tomarán en cuenta aquellos pacientes libres de enfermedad, muertos por complicaciones del tratamiento y se tomarán como eventos, aquellos perdidos en el seguimiento.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Grado de resección, esquema de quimioterapia, sobrevida global, sobrevida de los pacientes con buena respuesta a los diferentes esquemas de quimioterapia.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Edad, género, tamaño tumoral, estadio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Por ser un estudio de tipo retrolectivo, transversal, descriptivo, observacional y clínico no requiere carta de consentimiento informado, y no existe impedimento para su autorización. Loas resultados servirán para la presentación de tesis de Oncología y artículo de publicación.

RESULTADOS

De Enero de 1992 a Diciembre de 2005 se atendieron en el Instituto Nacional de Pediatría un total de 47 pacientes con diagnóstico de Meduloblastoma constituyendo el 45% de los tumores de SNC .

La edad promedio al diagnóstico fue de 72 meses (DE +/- 48.1), con un rango de 21 a 180 meses, de los cuales el 15% fueron menores de 22 meses al diagnóstico (TABLA 1); con predominio del sexo masculino sobre el femenino (28 [59.6%] versus 19 [40.4%]), proporción de 1.47:1 (TABLA 2).

De los 47 pacientes, 46 fueron de histología no anaplásica (97.9%), solo un paciente fue histología anaplásica (2.1%); el volumen del tumor al diagnóstico tuvo una media de 750 mm³ con rangos de 38 mm³ a 12828 mm³ (DE +/- 18709), la media de resección del tumor fue del 90% (DE +/- 12.4) con un rango del 50% al 100%(TABLA 1); 44 pacientes fueron no metastático (93.6%) y solo 3 fueron metastáticos CHANG M1 (6.4%); el volumen residual después de la cirugía tuvo una media de 95 mm³ (DE +/- 7481) con un rango de 0 a 5131 mm³ , porcentaje residual medio de 12.8%. (TABLA 2)

43 pacientes recibieron Radioterapia (91.5%) y 4 no la recibieron (8.5%), la quimioterapia estandar utilizada fue PACKER (CDDP 80 mg/mt²/dosis en infusión de 6 horas, VCR 1.5mg/mt²/dosis días 1,7 y 14 y CCNU 75 mg/mt²/dosis 2 horas previas a CDDP VO) solo 2 pacientes recibieron otro tipo de quimioterapia (4.3%). (TABLA2)

Después del tratamiento 41 pacientes iniciaron vigilancia con respuesta completa de la enfermedad (87.2%) y solo 6 pacientes no la iniciaron debido a que progresaron durante el tratamiento o fallecieron (12.8%); de los 41 pacientes que iniciaron vigilancia 13 recayeron al sitio primario (27.7%) y hasta la fecha continúan en vigilancia sin enfermedad 27 (57.4%) y solo uno se encuentra vivo con enfermedad (2.1%), hasta la fecha han fallecido 19 pacientes durante los 10 años de experiencia (40.4%).(TABLA 2).

Se corrieron análisis univariados con Kaplan y Meyer y log Rank para las variables nominales y con Cox para variables continuas.

Para calcular la sobrevida se tomó la fecha de diagnóstico y la fecha de la última cita.

Para calcular el tiempo hasta la recaída se tomó la fecha de diagnóstico y la fecha de recaída .

No se corrió el univariado para histología por que solo hay 1 caso de Meduloblastoma Anaplásico y los resultados serían poco confiables.

La Sobrevida Global fue de 59.57% en un rango de 5.2 meses a 151.6 meses (media= 93.61, Intervalo de Confianza al 95% de 73.8 a 113.4). La Sobrevida libre de enfermedad fue de 57.4% en un rango de 5.2 meses a 151.6 meses (media= 91.65, Intervalo de Confianza al 95% de 71.9 a 111.3).

SOBREVIDA GLOBAL

Los resultados del análisis univariado mostraron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global por sexo (log rank = 4, gl= 1, sig.= .04) y recaída (log rank = 27.5, gl= 1, sig.< .00). De acuerdo con los resultados del análisis univariado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global por Clasificación de Chang (log rank = 1.5, gl= 1, sig.= .22), radioterapia (log rank = .77, gl= 1, sig.= .38), esquema de quimioterapia (log rank = 0, gl= 1, sig.= .98), volumen al diagnóstico (model $\chi^2=.66$; sig.=0.41 y gl=1), volumen residual (model $\chi^2=.45$; sig.=0.49 y gl=1), porcentaje de resección (model $\chi^2=1.08$; sig.=0.29 y gl=1) y, porcentaje de residual (model $\chi^2=.000$; sig.=0.98 y gl=1).

Formando 2 grupos por volumen no hay diferencias significativas (log rank = 2.3, gl= 1, sig.= .12). Formando 2 grupos por volumen residual no hay diferencias significativas (log rank = .01, gl= 1, sig.= .91).

El número de casos limita cualquier comparación estadística, es necesario contar con una muestra más grande (sólo 2 pacientes con metástasis, sólo 4 sin radioterapia, sólo 2 con otra qt)

Se corrió una regresión de Cox con las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado. Se descartó al sexo como variable relacionada con la sobrevida.

RECAÍDA

Trece pacientes presentaron recaída, el tiempo entre el diagnóstico y la recaída fue de 5.3 a 105 meses (media 22.6, mediana 16.2, desviación est. 26.0). Todos murieron. De acuerdo con los resultados del análisis univariado ninguna de las variables incluidas en este estudio son estadísticamente significativas para la recaída: sexo (log rank = 2.7, gl= 1, sig.= .09), Clasificación de Chang (log rank = .44, gl= 1, sig.= .50), radioterapia (log rank = .26, gl= 1, sig.= .61), esquema de quimioterapia (log rank = .11, gl= 1, sig.= .74), volumen al diagnóstico (model $\chi^2=.50$; sig.=0.47 y gl=1), volumen residual (model $\chi^2=.41$; sig.=0.42 y gl=1), porcentaje de resección (model $\chi^2=1.8$; sig.=0.17 y gl=1) y, porcentaje de residual (model $\chi^2=.0040$; sig.=0.95 y gl=1).

CONCLUSIONES.

EL Meduloblastoma es el 2º tumor cerebral más frecuente en pediatría, altamente invasivo con tendencia a metastizar, la terapia actual de este tumor incluye resección quirúrgica completa, radioterapia a cráneo y neuroeje y quimioterapia. A pesar del tratamiento agresivo solo el 60% de los niños con meduloblastoma son curados y la mayoría de estos presentan secuelas a largo plazo.

Los pacientes con meduloblastoma se dividen en dos grupos de riesgo :

BAJO RIESGO:

Pacientes diagnosticados arriba de los 3 años, no metástasicos y resección total o cerca de la totalidad menor de 1.53 cm³ por RMN Cerebral.

ALTO RIESGO:

Pacientes diagnosticados a la edad menor de 3 años y con volumen mayor a 1.53 cm³ . metastasicos.

Estos son los factores de riesgo considerados pronósticos para sobrevida global y sobrevida libre de eventos, existen otros factores pronósticos valorados por COG Y SIOP , como son marcadores moleculares e histopatológicos 1 TRKC, 2 MYCC Y 3 MYCN Y ERBB2, parte de los resultados del estudio realizado en INP no ha sido posible considerar estos factores por que no se realizaron las valoraciones de dichos marcadores en las piezas de patología.

En el INP se ha observado que la media de edad de presentación de meduloblastoma es de 83.5 meses, la media de volumen es de 4816.3 mm³ con un porcentaje de resección del 83% con un volumen residual post cirugía de 1464.3 mm³ (17.7%) y con una sobrevida libre de eventos del 55.1%

Se ha considerado que el sexo no es factor pronóstico para la sobrevida pero la población predominante fue el sexo masculino; el 97.9% de los tumores resecados fueron de histología clásica, el 93.6% de los pacientes fueron no metastáticos al diagnóstico y el 91.5% recibieron radioterapia; la quimioterapia estandar utilizada en INP fue PACKER 95.7% teniendo como resultado que al momento de los pacientes incluidos en el estudio el 57.4% están vivos sin enfermedad y el 2.1% están vivos con enfermedad; 19 de los pacientes (40.4%) están muertos por progresión de la enfermedad. El estudio ha tenido como limitantes el número total de la población con

variables constantes que limita la comparación estadística que nos de un valor de significativo en los factores considerados pronósticos, ya que al diagnóstico solo 2 pacientes resultaron ser metastáticos, solo 4 no recibieron radioterapia y 2 recibieron quimioterapia diferente a PACKER.

De los pacientes incluidos 13 recayeron con una media de 22.6 meses del diagnóstico, y de estos todos murieron .

Se demostró una sobrevida Global del 59.7% con un rango de 93,61 meses del diagnóstico , y una sobrevida libre de eventos del 57.4% , comparando con estudios del POG, SIOP se tiene una sobrevida global del 50 al 60% en los pacientes con control de la enfermedad, considerando así que la cirugía, quimioterapia y radioterapia continúan siendo el manejo óptimo para una sobrevida libre de eventos a largo plazo. Se deja abierta la posibilidad de continuar el estudio para poder ampliar la población y determinar los factores pronósticos en la población infantil mexicana con meduloblastoma , con la expectativa de trabajar en conjunto con el servicio de patología para valorar en estos pacientes la presencia de marcadores tumorales pronósticos.

TABLAS DE RESULTADOS Y GRAFICAS ESTADISTICAS.

TABLA 1
Estadísticas descriptivas

	<i>Edad</i>	<i>Volumen</i>	<i>% resección</i>	<i>Residual</i>	<i>% residual</i>	<i>SVLE</i>
Mean	83.5	4816.3	83.8	1464.3	17.1	55.1
Median	72.0	750.0	90.0	95.0	12.8	37.2
Std. Deviation	48.1	18709.9	12.4	7481.9	16.7	48.0
Minimum	21	38	50	0	.00	5.2
Maximum	180	128282	100	51312	65.1	151.6

TABLA 2

	<i>n</i>	<i>%</i>
Sexo		
Hombre	28	59.6
Mujer	19	40.4
Datos faltantes	0	0
Histología		
Anaplásico	1	2.1
No anaplásico	46	97.9
Chang		
Metastático	3	6.4
No metastático	44	93.6

Radioterapia		
Sí	43	91.5
No	4	8.5
Quimioterapia		
Packer	45	95.7
Otra	2	4.3
Inició vigilancia		
Sí	41	87.2
No	6	12.8
Recaída		
Sí	13	27.7
No	34	72.3
Estado a la última cita		
Vivo sin	27	57.4
Vivo con	1	2.1
Muerto	19	40.4

TABLA 2.

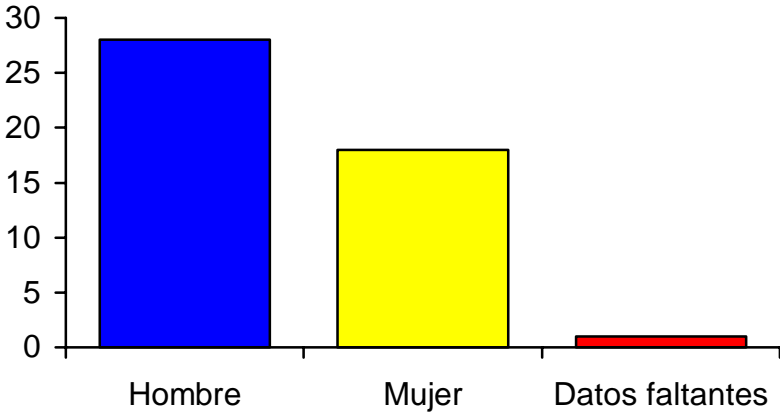
Regresión de Cox

Variables en la ecuación					
	B	SE	df	Sig.	Exp(B)*
Sexo	.65	.58	1	.26	1.92
Recaída	2.38	.56	1	.00	10.83
-2 Log Likelihood	Chi-square	df		Sig.	
99.93	32.2	2		.000	

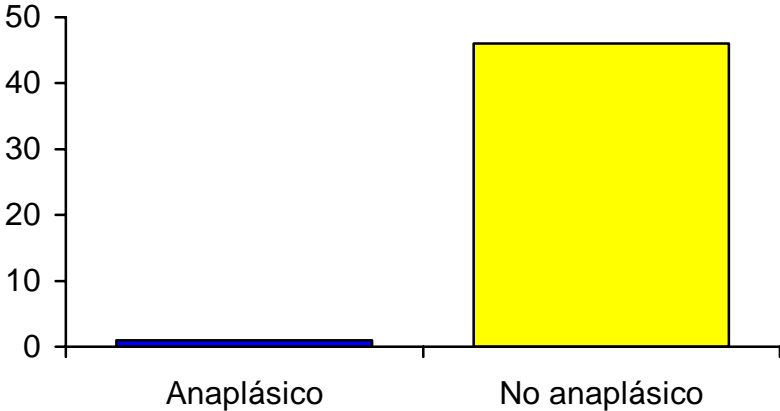
Exp(B)* = medida de riesgo relativo

Gráficas

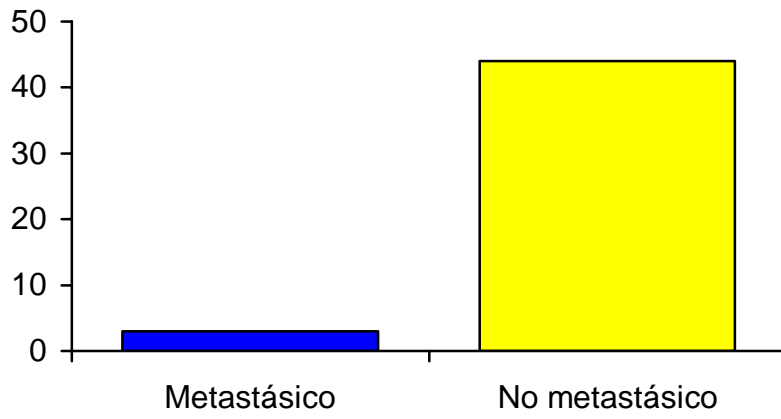
Sexo



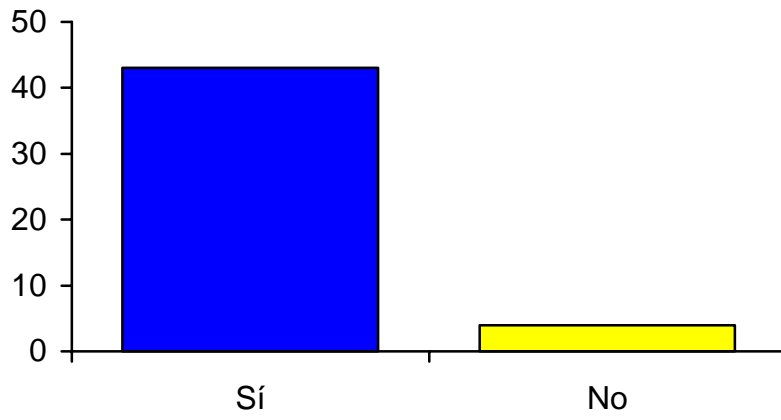
Histología



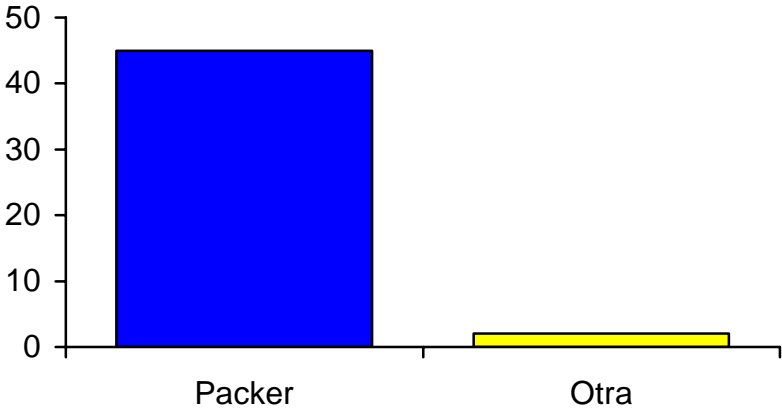
Clasificación de Chang



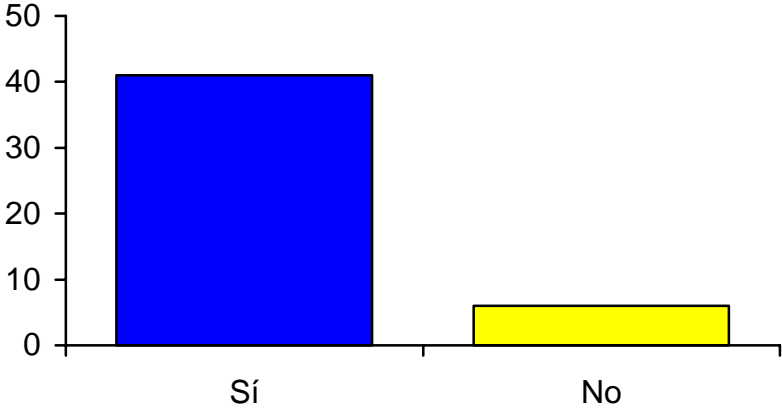
Radioterapia



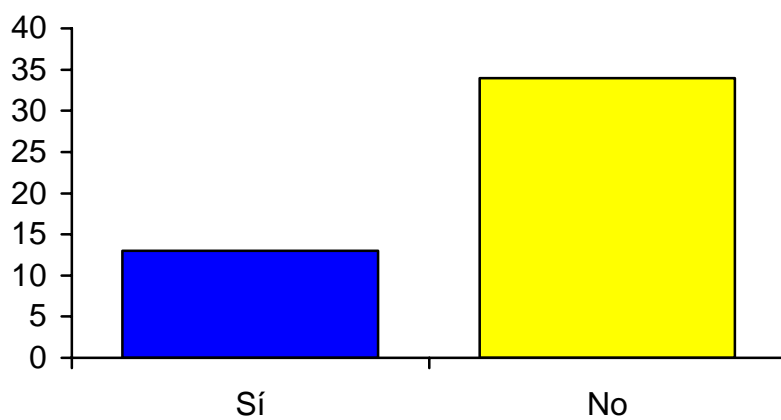
Quimioterapia



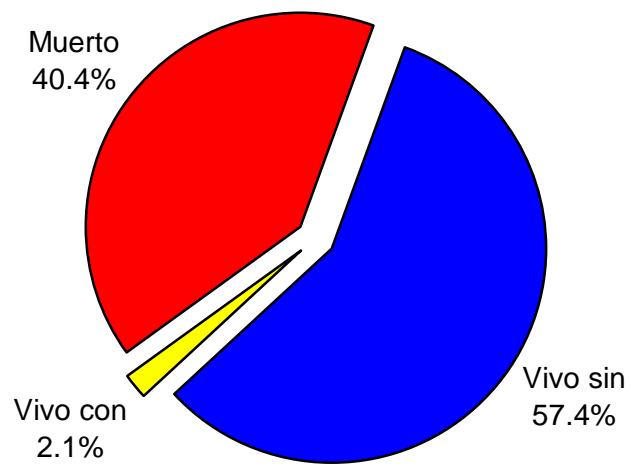
Inició vigilancia



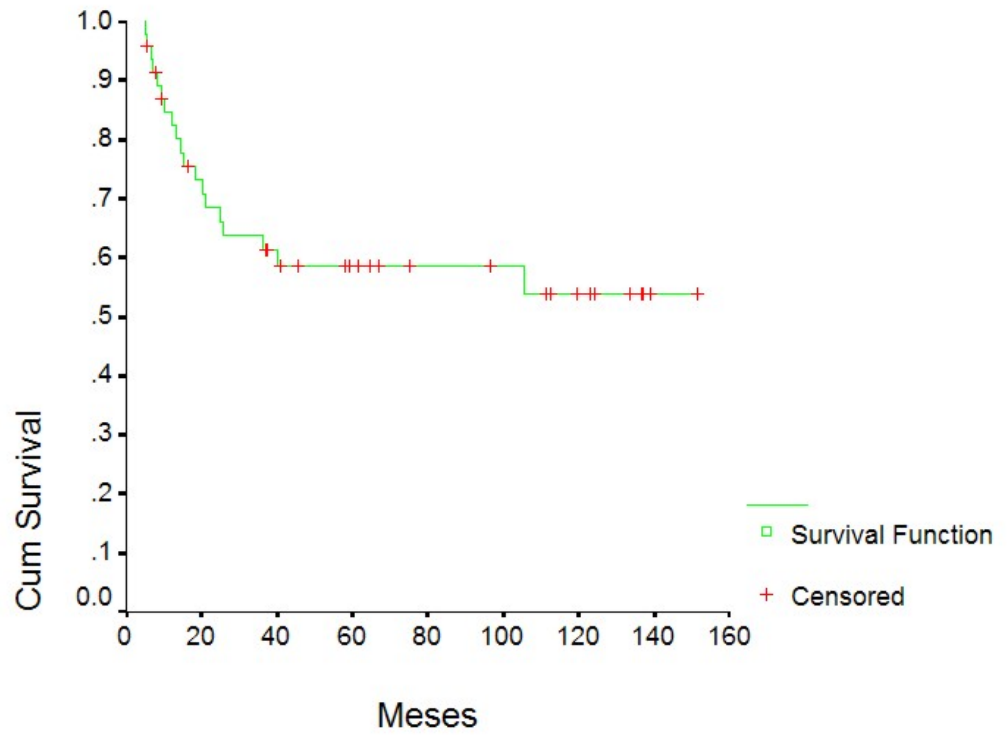
Recaída



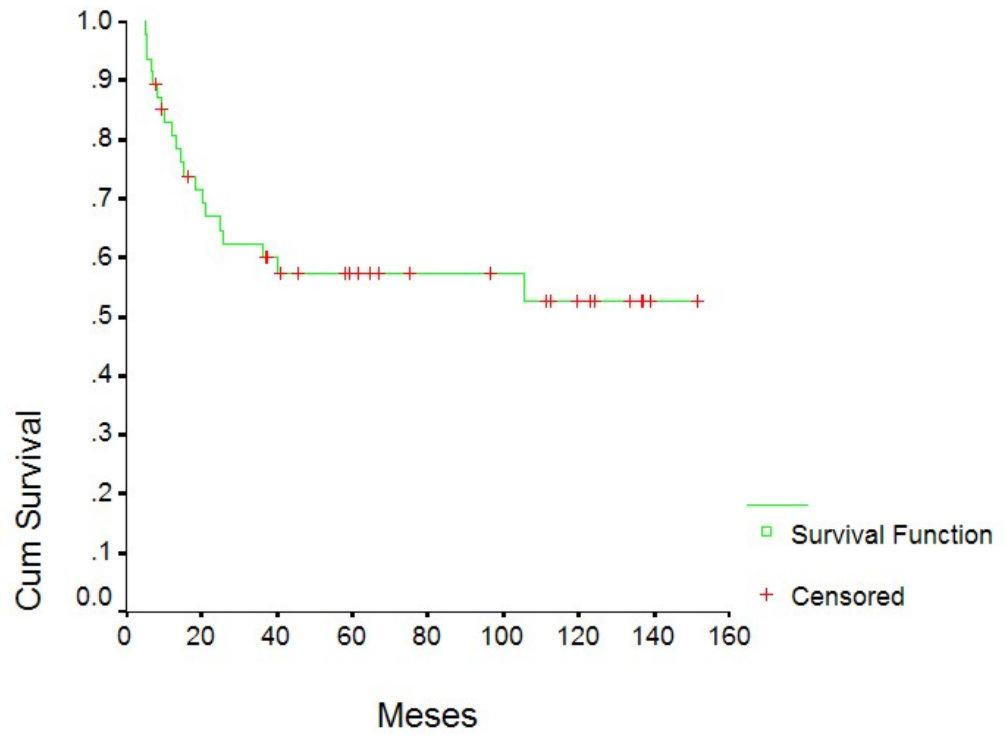
Estado en la última cita



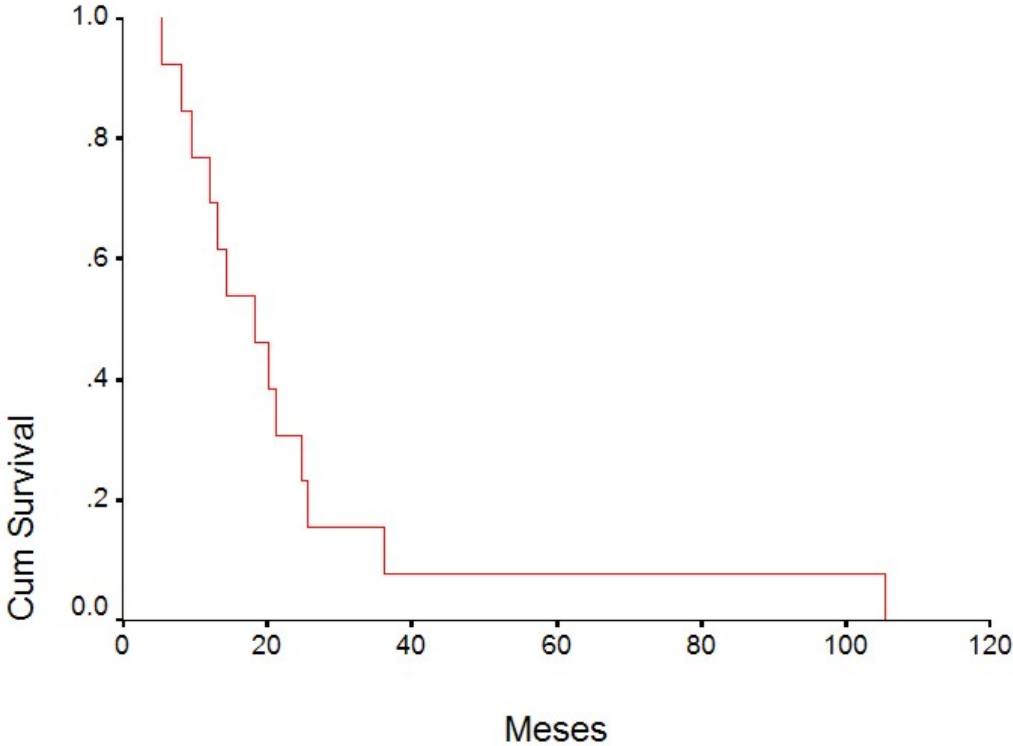
Sobrevida Global



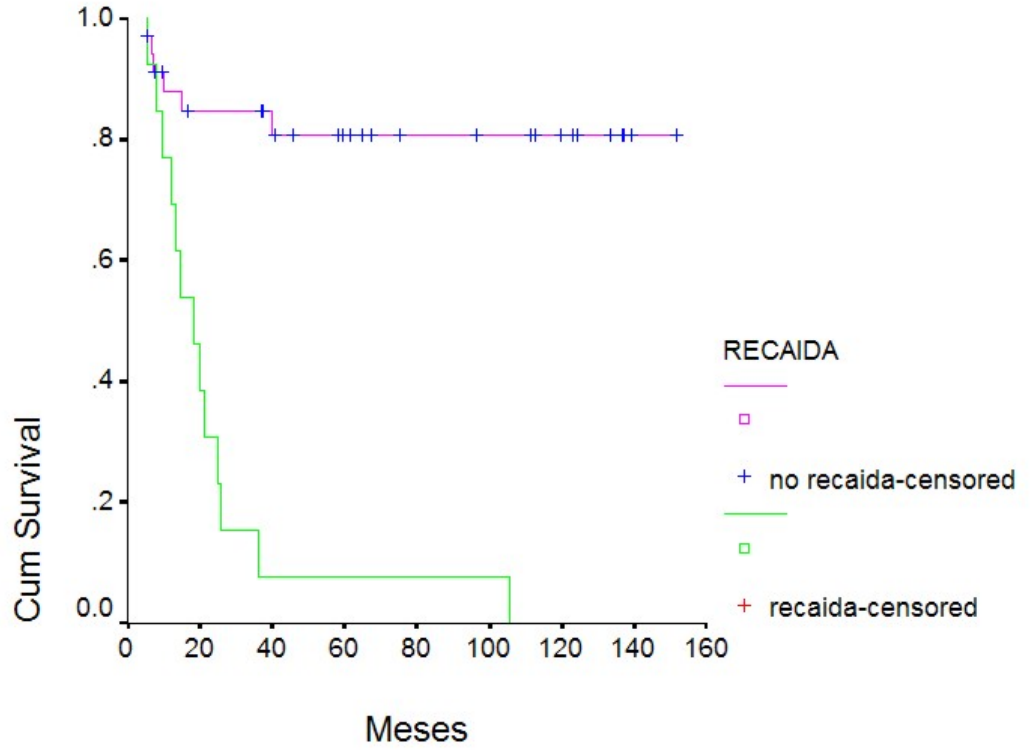
Sobrevida libre de enfermedad



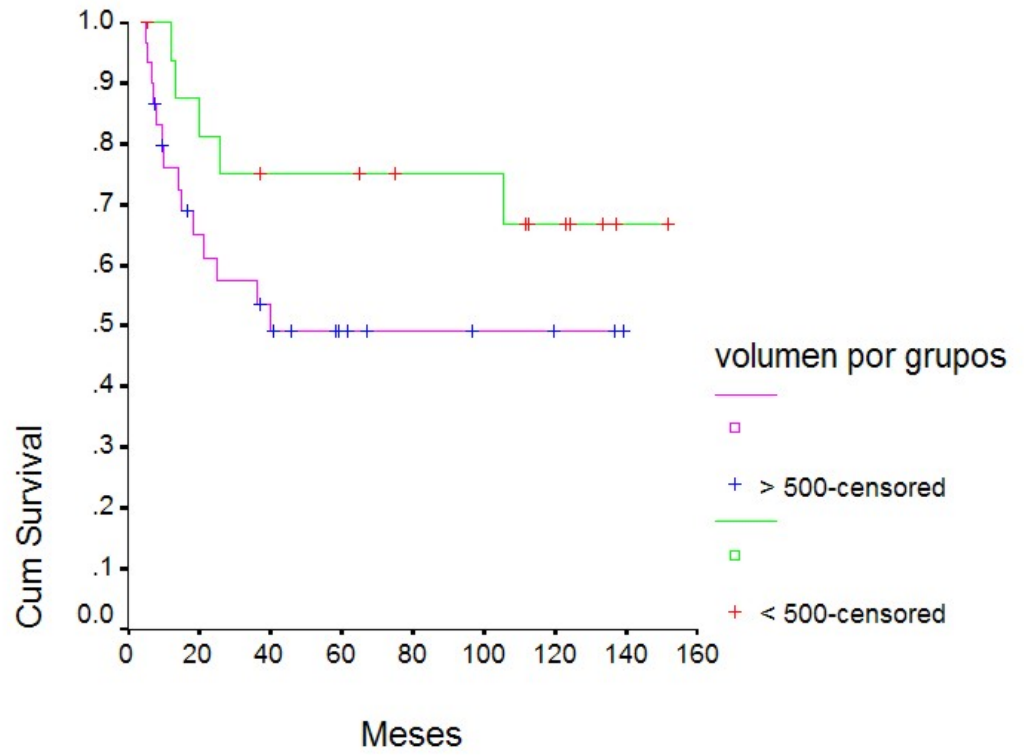
Pacientes en recaída



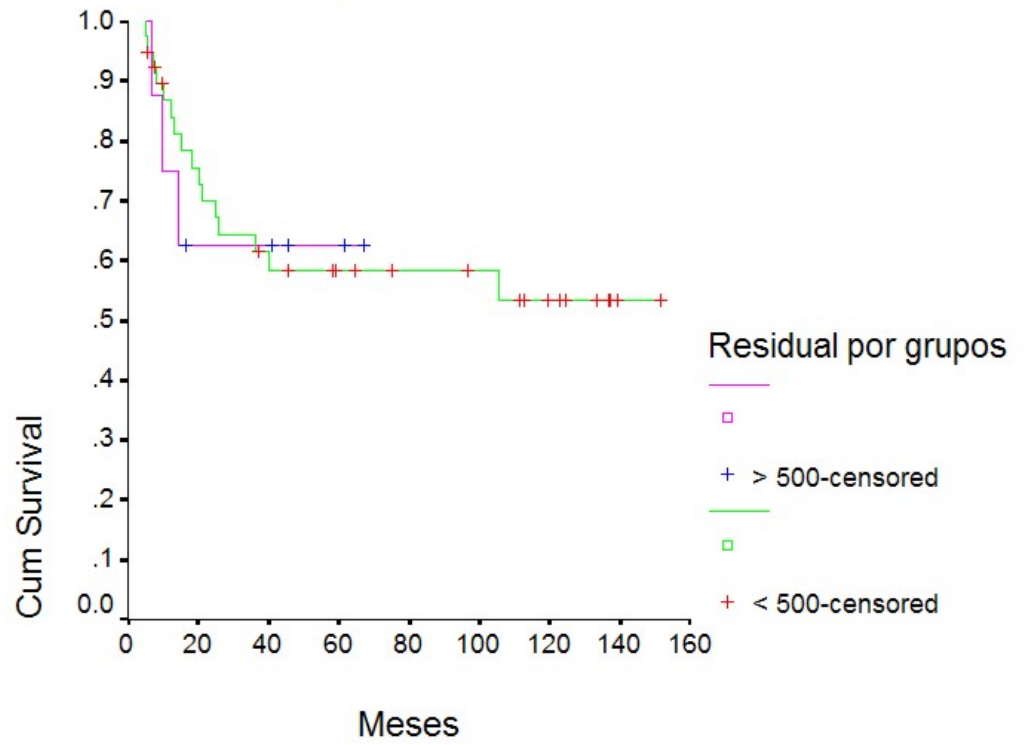
Sobrevida Global



Sobrevida global por volumen al diagnóstico



Sobrevida global por volumen residual



BIBLIOGRAFIA.

1. Velásquez PL, López AE, Fajardo GA: Epidemiología de los tumores del sistema nervioso central en niños residentes del Distrito Federal. Bol Med Hosp. Infant Mex. 1996.,53
2. Fajardo GA, Mendoza SH, Valdéz ME, et al: Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp. Infant Mex, 1996,53
3. Heideman RL, Packer RJ, Albright LA, et al.: Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997, pp 633-697.
4. Pollack IF: Brain tumors in children. N Engl J Med 331 (22): 1500-7, 1994.
5. Cohen ME, Duffman PK , eds.: Brain Tumors in Children: Principles of Diagnosis and Treatment. 2nd ed. New York: Raven Press, 1994.
6. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. Pediatrics 99 (1): 139-41, 1997.
7. 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.
8. R, Bunin GR: Risk factors for childhood brain tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2 (3): 277-88, May-Jun 1993.
9. Kuijten RR, Strom SS, Rorke LB, et al.: Family history of cancer and seizures in young children with brain tumors: a report from the Childrens Cancer Group (United States and Canada). Cancer Causes Control 4 (5): 455-64, 1993.

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. Rorke LB: The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 42 (1): 1-15, 1983.
13. Gilles FH: Classifications of childhood brain tumors. *Cancer* 56 (7 Suppl): 1850-7, 1985.
14. Dehner LP: Peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. A nosologic concept seeking a consensus. *Arch Pathol Lab Med* 110 (11): 997-1005, 1986.
15. Rorke LB, Gilles FH, Davis RL, et al.: Revision of the World Health Organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer* 56 (7 Suppl): 1869-86, 1985.
16. Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of the central nervous system. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1994.
17. Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, et al.: Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 17 (10): 3234-7, 1999.
18. Rivera Luna R, Medina Sanson A, Leal Leal C, Pantoja Guillen F, Zapata Tarres M, Cardenas Cardos R, Barrera Gomez R, Rueda Franco F.: Brain tumors in children under 1 year of age: emphasis on the relationship of prognostic factors. *Childs Nerv Syst.* 2003 Jun; 19(5-6):315
19. Laurent JP, Chang CH, Cohen ME: A classification system for primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. *Cancer* 56 (7 Suppl): 1807-9, 1985.

20. Packer RJ, Siegel KR, Sutton LN, et al.: Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with poor-risk medulloblastoma: a preliminary report. *Ann Neurol* 24 (4): 503-8, 1988.
21. Zerbini C, Gelber RD, Weinberg D, et al.: Prognostic factors in medulloblastoma, including DNA ploidy. *J Clin Oncol* 11 (4): 616-22, 1993.
22. 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.
23. Tomita T, Yasue M, Engelhard HH, et al.: Flow cytometric DNA analysis of medulloblastoma. Prognostic implication of aneuploidy. *Cancer* 61 (4): 744-9, 1988.
24. Gajjar AJ, Heideman RL, Douglass EC, et al.: Relation of tumor-cell ploidy to survival in children with medulloblastoma. *J Clin Oncol* 11 (11): 2211-7, 1993.
25. Grotzer MA, Janss AJ, Fung K, et al.: TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol* 18 (5): 1027-35, 2000.
26. Grotzer MA, Hogarty MD, Janss AJ, et al.: MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 7 (8): 2425-33, 2001.
27. Gilbertson RJ, Perry RH, Kelly PJ, et al.: Prognostic significance of HER2 and HER4 coexpression in childhood medulloblastoma. *Cancer Res* 57 (15): 3272-80, 1997.
28. 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.
29. Carrie C, Hoffstetter S, Gomez F, et al.: Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (2): 435-9, 1999.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, et al.: A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-year results. *J Neurosurg* 70 (5): 707-13, 1989.
34. Johnson DL, McCabe MA, Nicholson HS, et al.: Quality of long-term survival in young children with medulloblastoma. *J Neurosurg* 80 (6): 1004-10, 1994.
35. Mason WP, Grovas A, Halpern S, et al.: Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 16 (1): 210-21, 1998.
36. Torres CF, Rebsamen S, Silber JH, et al.: Surveillance scanning of children with medulloblastoma. *N Engl J Med* 330 (13): 892-5, 1994.
37. Jenkin D: Long-term survival of children with brain tumors. *Oncology (Huntingt)* 10 (5): 715-9; discussion 720, 722, 728, 1996.
38. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA: Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer Causes Control* 8 (6): 865-71, 1997.

39. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al.: Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38 (2): 265-71, 1996.
40. 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.
41. 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 Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 12 (8): 1607-15, 1994.
42. 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.
43. 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.
44. Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, Marsh R, et al.: The use of 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41 (1): 77-82, 1998.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

48. Rivera Luna R, Rueda Franco F, Lanche Guevara MT, Martinez Guerra G: Multidisciplinary treatment of medulloblastomas in childhood. *Childs Nerv Syst.* 1987;3(4):228-31
49. 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.
50. 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.
51. Copeland DR, deMoor C, Moore BD, et al.: Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. *J Clin Oncol* 17 (11): 3476-86, 1999.
52. 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.
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. 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.
55. Friedman HS, Oakes WJ: The chemotherapy of posterior fossa tumors in childhood. *J Neurooncol* 5 (3): 217-29, 1987.
56. 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. Rivera Luna R, Lopez E, Rivera Marquez H, Rivera Ortegón F, Altamirano Alvarez E, Mercado G, Covarrubias G, Rueda Franco F, Marhx Bracho A, Gutierrez P.: Survival of children Under 3 years old with medulloblastoma: a study from the Mexican Cooperative Group for Childhood Malignancies (AMOHP). *Childs Nerv Syst.* 2002 Feb;18(1-2).