



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

---

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON MEDULOBLASTOMAS EN EL CMN  
"LA RAZA" DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012.**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
**P E D I A T R I A**

PRESENTA:

**DRA. NOHEMI BETANZO RAMIREZ**

ASESORES DE TESIS:

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX  
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER**

NUMERO DE REGISTO: R2015-3502-131



MEXICO, DF. AGOSTO 2015



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.



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 20/08/2015

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON MEDULOBLASTOMAS EN EL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2015-3502-131
-----------------

ATENTAMENTE



**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**  
**HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**  
**HOJA DE FIRMAS**

---

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX  
JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DRA. NOHEMI BETANZO RAMIREZ  
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE PEDIATRIA  
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER  
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA CMNSXXI

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON MEDULOBLASTOMAS EN EL  
CMN  
“LA RAZA” DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012.**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

Por permitirme la oportunidad de ser lo que soy al día de hoy, porque me ha dado la fortaleza de luchar por el día a día y ser un instrumento a través del cual puede brindar bienestar físico y emocional a mis semejantes. Porque sé que debo de ser y sentir las grandezas que me brinda solo por hoy.

### **A MI FAMILIA**

En especial a mis padres Alicia y Filiberto porque sin ellos no existiría el día de hoy, y que junto con mis hermanos me alentaron a no quedarme en el camino, porque con su amor me inyectaron las fuerzas que impulsaban mis días y porque le dan alegría a mi ser.

### **A MI INSTITUCION**

Porque me permitió abrir los ojos a un mundo de posibilidades, porque pude conocer no solo las patologías sino también a esos seres tan especiales por los que he decidido esforzarme día a día, mis niños, el futuro del mundo y porque también me permitió conocer a quienes me brindaron su mano siempre que lo necesitaba.

### **A MI ASESORA DE TESIS**

Porque me permitió realizar esta investigación dándome cuenta así de la importancia que ésta tiene en nuestra niñez; porque me apoyo en este camino brindándome su apoyo incondicional. Gracias Dra. Susana E. Anaya

**INDICE**

RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
JUSTIFICACION	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACION	23
HIPOTESIS GENERAL	24
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	25
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
RECURSOS	27
RESULTADOS	28
DISCUSION	38
CONCLUSIONES	42
ANEXOS	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

ANAYA-AGUIRRE SUSANA, SÁNCHEZ-FÉLIX SANDRA, BETANZO-RAMÍREZ NOHEMÍ, VILLASIS-KEEVER MIGUEL ÁNGEL

SOBREVIDA DE NIÑOS CON MEDULOBLASTOMAS EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012 ANAYA-AGUIRRE SUSANA, SÁNCHEZ-FÉLIX SANDRA, VILLASIS-KEEVER MIGUEL ÁNGEL

**Introducción:** Los meduloblastomas; son tumores cerebrales embrionarios, formados por células neuroectodérmicas no diferenciadas. El meduloblastoma o Tumor neuroectodérmico primitivo se reporta con mayor frecuencia en las edades de entre 5-9 años y 10 a 14 años, predominantemente en el sexo masculino en un 62%, respecto a un 37% en las mujeres. Las tasas de Sobrevida Libre de Enfermedad a 5 años para niños pequeños con meduloblastoma han oscilado entre 30 y 70% para la mayoría de los sobrevivientes a largo plazo tratados con éxito con quimioterapia. **Objetivo:** Determinar la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos con diagnóstico de Meduloblastoma en el periodo comprendido del 2002 al 2012. **Material y métodos:** Tipo de estudio: descriptivo retrospectivo, observacional, transversal en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital La Raza. Que incluye a todos los pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad cuyo diagnóstico de Meduloblastoma y tratamiento se hubiera realizado en esta unidad en el periodo comprendido entre 2002 al 2012, se les realizará revisión de expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinara la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de Oncología Pediátrica en el periodo del 2002 al 2012. **Análisis estadístico:** Se empleará el programa SPSS versión 20 así como se realizará estadística inferencial para determinar la sobrevida mediante curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon **Resultados:** En el periodo de estudio se registraron un total de 36 pacientes 21 hombres y 15 mujeres con una edad promedio al momento del diagnóstico de 6.5 años. De todos los pacientes estudiados con Meduloblastoma: 25 cursaron con tipo histológico Clásico, 1 de células grandes, 6 con Nodular desmoplásico, 2 con Nodularidad extensa y 2 fueron variedad Anaplásico. IC95% = 0.8–1.1 años **Conclusiones:** Supervivencia global a 5 años fue del 80.6% (N = 36) y la Supervivencia libre de enfermedad fue del 69.4%

## MARCO TEORICO

Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que puede afectar a cualquier parte del organismo, también se habla de tumores malignos o neoplasias malignas. Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos proceso conocido como metástasis. (1)

### CANCER A NIVEL MUNDIAL

Se calcula que en 2012 la carga mundial de cáncer alcanzó los 14 millones de casos nuevos al año, una cifra que se prevé que aumente hasta los 22 millones anuales en los próximos dos decenios. En el mismo periodo, se prevé que las muertes por cáncer aumenten desde los aproximadamente 8,2 millones de casos anuales hasta los 13 millones de casos anuales. En 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia a nivel mundial fueron el de pulmón (1,8 millones de casos, esto es, el 13,0% del total), el de mama (1,7 millones, esto es, el 11,9%) y el cáncer colorectal (1,4 millones, esto es, el 9,7%). Los tipos de cáncer que provocaron un mayor número de muertes fueron los de pulmón (1,6 millones, esto es, el 19,4% del total), hígado (0,8 millones, esto es, el 9,1%) y estómago (0,7 millones, esto es, el 8,8%). (1)

La tasa global de incidencia de cáncer es casi 25% mayor en los hombres que en las mujeres, con tasas de 205 y 165 por 100.000, respectivamente. Las tasas de incidencia masculinos varían casi cinco veces a través de las diferentes regiones del mundo, con tasas que van de 79 por 100.000 en África occidental para 365 por 100.000 en Australia / Nueva Zelanda (con altas tasas de cáncer de próstata que representan un importante motor de este último). (2)

### CANCER EN LA INFANCIA

Los tumores primarios encefálicos en niños se ubican en el segundo lugar en frecuencia después de las leucemias, a pesar de ser tumores sólidos más frecuentes (40-50%): se presentan 2 a 5 casos por 100,000 habitantes. A diferencia de la población adulta en los niños existe mayor proporción de tumores a nivel de fosa posterior: 0 – 6 meses: 27%; 6 – 12 meses: 53%; 12 – 24 meses: 74%; 2 – 16 años: 42%.

Los tumores de SNC más frecuentes son tres: el meduloblastoma, astrocitoma cerebeloso y el glioma de tronco cerebral. (3)

## **CANCER EN MEXICO**

En México se estima que existen anualmente entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%. La sobrevida estimada en México es del 56% del diagnóstico. (4)

La razón de Incidencia de casos de cáncer es de 9 casos por 100 mil menores de 18 años para población no derechohabiente en la República Mexicana (1)

México tiene un promedio anual de 2,150 muertes por cáncer infantil en la última década.

El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años de edad, conforme a las cifras preliminares 2013 reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED).(4)

Los tumores del sistema nervioso central en niños mexicanos, presentan una incidencia de 2.76 a 4.03 por 100,000 niños al año

Los tumores primarios del sistema nervioso central constituyen alrededor del 2% total de las neoplasias en adultos y 20% del total de neoplasias en niños, y constituyen, después de las leucemias, la segunda causa de cáncer infantil más frecuente.

Los tumores de la fosa posterior representan, en la población pediátrica, 48% del total. El meduloblastoma, el astrocitoma cerebeloso, el ependimoma y los gliomas del tronco cerebral componen 95% de todos los tumores que aparecen en este compartimento. (5)

## **MEDULOBLASTOMAS**

Los meduloblastomas; son tumores cerebrales embrionarios, formados por células neuroectodérmicas no diferenciadas. Se ha sugerido que estos tumores son originados en la capa granular externa del cerebelo, que se forma durante la embriogénesis por migración indiferenciada de células del techo del 4to ventrículo a la superficie de la corteza cerebral. Las alteraciones del cromosoma 17 (17q), se asocian hasta en un 50% de los casos. Estos tumores corresponden del 15 al 25% de todas las neoplasias pediátricas, su incidencia ha sido estimada entre 2 y 5 por

100,000 cada año, la edad promedio de presentación oscila entre los 7 y 12 años en niños y en adultos se presentan entre 21 a 41 años. Su incidencia va del 2 a 3 veces mayor en hombres que en mujeres (6).

## **ANTECEDENTES HISTORICOS**

Desde 1924, Bailey y Cushing acuñaron el término meduloblastoma para describir los tumores originados en el velo medular anterior que ocupan la porción media del cerebelo y que presentan características histológicas clásicas como la densidad de células pluripotenciales pequeñas y ovals, con tendencia a la formación de rosetas y abundantes formas mitóticas.

Wanke introdujo algunas estrategias terapéuticas al describir su experiencia con el uso de la cirugía descompresiva de orden paliativo que en 1934 presentaba una alta morbilidad quirúrgica. Quince años después Lampe demostró la radiosensibilidad de la neoplasia que luego daría pie al uso de la irradiación craneoespinal para tratar la diseminación tumoral a través del líquido cefalorraquídeo.

En la década de 1980 Rorke, Becker y Hinton publicaron tres estudios en simultáneo que demostraron la similitud histológica entre los meduloblastomas y los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), hecho que abrió paso a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud que designó a los primeros como los primordios del cerebelo, y a los segundos como extra cerebelosos.

En 1998, Gilbertson describió la heterogeneidad de los meduloblastomas, especialmente entre los niños de menor edad, evento que pudo originar la teoría de la clonalidad diferencial que sigue una historia natural divergente con una respuesta terapéutica opuesta (7)

## **EPIDEMIOLOGIA**

En el 2011, los cánceres diagnosticados con más frecuencia y las causas principales de muerte por cáncer en los niños de 0 a 19 años de edad fueron:

Leucemia

La tasa más alta de incidencia (8.8) se registró en niños de 1 a 4 años de edad. La tasa más altas de mortalidad (0.8) se registró en niños de 15 a 19 años de edad.

Cáncer del cerebro y del sistema nervioso central

La tasa más alta de incidencia (4.3) se registró en niños de 1 a 4 años de edad. La tasa más alta de mortalidad (1.0) se registró en niños de 5 a 9 años de edad. (8)

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños. (17) Asimismo el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial. Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren. (9)

México no es la excepción, y aproximadamente cada año 7 000 niños adquieren la enfermedad y sólo 1 500 cuentan con seguridad social, dichos casos incidentes, sumados a los prevalentes, hacen que anualmente cerca de 18 000 niños y adolescentes requieren atención oncológica, de los cuales 10 000 corresponden a la población sin seguridad social. (9)

La tercera parte de los casos con cáncer detectados en Europa, Asia y América, corresponden a Leucemia Linfoblástica Aguda, seguidos por los tumores del Sistema Nervioso Central y Linfomas. (9)

De las neoplasias del sistema nervioso central el grupo de 10 a 14 años de edad resultó ser el más afectado con el 61.7% de los casos, seguido del grupo de 5 a 9. Los padecimientos predominantes en la población de 10 a 14 años de edad son el astrocitoma con el 28.1% de los casos, y el tumor neuroectodérmico primitivo con el 20.1%.

EL meduloblastoma o Tumor neuroectodermico primitivo se reporta con mayor frecuencia en las edades de entre 5-9 años y 10 a 14 años, predominantemente en el sexo masculino en un 62%, respecto a un 37% en las mujeres, esto reportado en menores de 20 años de 2005-2010 (9)

## **ETIOLOGIA**

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

Se desconoce la etiología del meduloblastoma aun cuando se ha identificado como condicionante síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin-Gotz), síndrome de Turcot tipo 2-, síndrome de Li-Fraumeni, Neurofibromatosis tipos 1 y 2, síndrome de Rubinstein-Taybi, anemia de Fanconi y síndrome de Nijmegen. (11)

## **CITOGENETICA**

La alteración más frecuentemente observada en el análisis citogenético y molecular del meduloblastoma es la pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 17 (17p) constatándose pérdidas alélicas en 17p13.3 en aproximadamente el 40% de los tumores.

El punto de ruptura es cerca del centrómero, en la región 17 P11, 2, con duplicación en la longitud del brazo del cromosoma 17.5, la translación cromosómica es 130 dicéntrica. Ello sugiere la existencia de un gen supresor de tumores localizado en 17p implicado en la etiopatogenia del tumor. (12)

## **CLASIFICACION**

Por definición, los meduloblastomas deben aparecer en la fosa posterior. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce los siguientes cinco tipos histológicos de meduloblastoma: (11)

Meduloblastoma clásico.

Meduloblastoma anaplásico.

Meduloblastoma de células grandes.

Meduloblastoma nodular desmoplásico.

Meduloblastoma con nodularidad extensa (MBEN).

Diversos estudios realizados en ratones modificados genéticamente han encontrado que los meduloblastomas se originan de diferentes tipos celulares: los del subgrupo SHH nacen a partir de los gránulos neuronales progenitores (GNPs) mientras los derivados de WNT se generan de elementos formes presentes en los labios rómbicos (LRLPs); por otra parte, los subgrupos 3 y 4 pertenecen a un

segmento no clasificado de progenitores cerebelosos que presentan un índice mitótico diferente (11)

Se identificaron varios subtipos de meduloblastoma con base en perfiles de expresión génica. (11)

A partir de 2012, hubo un consenso general de que el meduloblastoma se puede separar molecularmente en por lo menos cuatro subtipos; sin embargo, es probable que se realicen más subclasificaciones. (11)

Se identificaron los siguientes cuatro subtipos principales de meduloblastoma:

**SUBTIPO 1:** tumores WNT (meduloblastoma con aberraciones en la vía de señalización WNT). El subtipo 1 muestra una señalización WNT con expresión génica distintiva y tinción nuclear de beta-catenina. Por lo general, se clasifican histológicamente como tumores de meduloblastoma clásico y, con escasa frecuencia, tienen apariencia de células grandes o anaplásico. En muy pocas ocasiones, estas se metastatizan en el momento del diagnóstico. Desde el punto de vista genético, estos tumores exhiben pérdida en 6q y mutaciones de *CTNNB1*, y tienen señalización WNT activa; en ocasiones, puede haber sobreexpresión de MYC.

El subconjunto WNT se observa principalmente en niños grandes, adolescentes y adultos, y no muestra un predominio en el sexo masculino. Se cree que el subconjunto tiene origen en el tronco cerebral, desde la región del labio rómbico embrionario. Los tumores del subtipo 1 se relacionan con un desenlace muy bueno. (11)

**SUBTIPO 2:** tumores sonic hedgehog (SHH) (meduloblastoma con aberraciones en la vía SHH). Los tumores de subtipo 2 se caracterizan por deleciones en el cromosoma 9q, histología desmoplásico/nodular y mutaciones en los genes de la vía SHH, incluso *PTCH1*, *PTCH2*, *SMO*, *SUFU* y *GLI2*.

Los tumores de subtipo 2 exhiben una distribución etaria bimodal y se observan principalmente en los niños menores de 3 años y, luego, más tarde en la vida a finales de la adolescencia y la adultez. Se cree que los tumores provienen de la capa granular externa del cerebelo. El pronóstico de los pacientes con meduloblastoma SHH parece estar afectado de modo negativo por otros cambios genéticos moleculares, como pérdida del cromosoma 17p, ganancia del cromosoma 3q, cromotripsis, amplificación de p53, mutación en *TP53* y hallazgo de características histológicas de células grandes o anaplásico. (11)

La respuesta de los pacientes con meduloblastoma SHH es relativamente favorable, principalmente, en los niños menores de 3 años y los adultos. Esto es probable debido al tipo de mutación presente en la vía de SHH, dado que los pacientes con mutaciones secuencia arriba, como en *PTCH1*, *PTCH2* y *SUFU*, tienen un pronóstico más favorable que aquellos con mutaciones secuencia abajo, como en *GLI2*. (11)

El resultado general en adolescentes y adultos jóvenes con meduloblastoma SHH no es diferente del que se observa en pacientes con tumores de una vía activada distinta a WNT, salvo en aquellos con mutaciones en *TP53* y mutaciones secuencia abajo de la vía de SHH. Los pacientes con hallazgos moleculares desfavorables tienen un pronóstico adverso: menos de 50% de los pacientes sobreviven después del tratamiento convencional. (11)

SUBTIPO 3: la histología de los tumores del subtipo 3 es clásica o de células grandes/anaplásico; con frecuencia, estos tumores ya se han metastatizado en el momento del diagnóstico. Se ha indicado una variedad de distintas mutaciones en estos tumores, como la presencia de *i17q* y, de modo más característico, amplificación de *MYC*.

Los tumores de subtipo 3 aparecen durante toda la infancia y se pueden presentar en los lactantes. Los niños superan en número a las niñas en una proporción de 2:1 en este subtipo de meduloblastoma. Los pacientes con tumores de subtipo 3 tienen un pronóstico variable. Aquellos con amplificación o sobreexpresión de *MYC* tienen un pronóstico adverso: menos de 50% de estos pacientes sobreviven 5 años después del diagnóstico. Este pronóstico adverso es particularmente cierto en los niños menores de 4 años en el momento del diagnóstico. (11)

Los pacientes con tumores de subtipo 3 sin amplificación ni sobreexpresión de *MYC* mayores de 3 años tienen un pronóstico similar al de la mayoría de pacientes con meduloblastoma, con una tasa de supervivencia sin avance a 5 años mayor de 70%. (11)

SUBTIPO 4: los tumores del subtipo 4 son clásicos o de células grandes/anaplásico. La metástasis en el momento del diagnóstico es común, pero no tan frecuente como se observa en los tumores del subtipo 3. Desde el punto de vista molecular, tienen amplificación de *CDK6* y *MYCN*, y también pueden presentar una anomalía en *i17q*.

Los tumores del subtipo 4 se presentan durante toda la infancia y la niñez, y en la edad adulta. También predominan en los varones. El pronóstico es mejor que para los tumores del subtipo 3, pero no tan bueno como para los de subtipo 1. El pronóstico para los pacientes del subtipo 4 se ve afectado por otros factores adicionales, como la presencia de enfermedad metastásica y la pérdida en el cromosoma 17p. (11)

## **HISTOPATOLOGIA**

El meduloblastoma clásico es un tumor altamente celular, friable, compuesto de células con núcleo intensamente basofílico, de tamaños y formas variables, con citoplasma relativamente escaso y con abundantes mitosis. La presencia de rosetas de Homer Wright y pseudorosetas pueden estar presentes. También se reportan grados variables de diferenciación glial y neuronal. Estos hallazgos son sugestivos de una neoplasia primitiva. Otra variante lo constituye una neoplasia con abundante estroma y apariencia nodular, descrita como desmoplásico. Una tercera variante es la descrita como de “células grandes” o como de “células grandes anaplásica”, caracterizada por células grandes con núcleos grandes redondos, nucléolo prominente, mitosis y apoptosis abundantes y con pleomorfismo nuclear. Estos tumores son positivos para sinaptofisina y cromogranina. Además, pueden presentar amplificación del myc o n-myc. (13)

## **ESTADIFICACIÓN**

Tradicionalmente, la estadificación se basó en una evaluación intraoperatoria, tanto del tamaño como de la extensión del tumor, junto con neuroimagen posoperatoria del cerebro y la columna vertebral, y la evaluación citológica de líquido cefalorraquídeo (LCR) (sistema Chang). La evaluación intraoperatoria de la extensión del tumor se reemplazó con imagenología del tubo neural antes del diagnóstico e imagenología posoperatoria para determinar la cantidad de enfermedad residual en el sitio primario. En la actualidad, se utilizan las siguientes pruebas y procedimientos para la estadificación:

Imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro y la columna vertebral (a menudo preoperatorias).

IRM posoperatorias del cerebro para determinar la cantidad de enfermedad residual.

Análisis del LCR lumbar.

Tumor

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

T2 Tumor de > de 3 cm. de diámetro, invadiendo una estructura adyacente o parcialmente llenando el cuarto ventrículo

T3 Se divide en T3a y T3b

T3a Tumor que invade dos estructuras adyacentes o que llenan completamente el cuarto ventrículo con extensión hacia el acueducto de Silvio, foramen de Magendie o el foramen de Luscka, produciendo hidrocefalia acentuada

T3b Tumor que se origina del piso del cuarto ventrículo o del puente y que llena el cuarto ventrículo

T4 Tumor que se extiende a través del acueducto de Silvio, para involucrar el tercer ventrículo o que se extiende a la porción superior del cordón cervical

La extensión del tumor se define como sigue:

M<sub>0</sub>: sin diseminación.

M<sub>1</sub>: citología positiva solo en el LCR.

M<sub>2</sub>: diseminación nodular macrocítica en el espacio subaracnoideo del cerebelo-cerebro o lateral, o en el tercer ventrículo.

M<sub>3</sub>: diseminación nodular macrocítica en el espacio espinal subaracnoideo.

M<sub>4</sub>: metástasis extraneural.

El grado de enfermedad residual posoperatorio se designa como sigue:

Resección macrocítica total/resección casi total (con prueba mínima (no cuantificable) de enfermedad residual después del diagnóstico o sin esta).

Resección subtotal (enfermedad residual después del diagnóstico; convencionalmente, esto se subdivide a su vez en menos, más o igual a 1,5 cm<sup>2</sup> de enfermedad residual cuantificable).

Biopsia (sin resección tumoral; solo se extrae una muestra de tejido del tumor).

(11)

## **ANATOMIA PATOLOGICA**

Según la última clasificación de la OMS que data de 2007, el meduloblastoma se clasifica como tumor embrionario, junto al tumor neuroectodermico primitivo (PNET) del SNC y el TTRA, los 3 con grado IV de malignidad.

En esta clasificación se han reconocido 2 nuevas variantes histológicas del tumor que reflejan diferente comportamiento clínico: meduloblastoma con extensa nodularidad, asociado a pronóstico favorable, y meduloblastoma anaplásico, con mal pronóstico. Otras variantes descritas previamente son clásica, desmoplásico/nodular y células grandes.

El meduloblastoma con extensa nodularidad está muy cercano a la variante desmoplásica/nodular, pero el primero conlleva mejor pronóstico y es más frecuente a menor edad, el segundo ocurre en niños de mayor edad y adultos y tiene tendencia a la localización hemisférica. Ambos presentan una histología más favorable que las otras variantes. La variante anaplásica es la que tiene un grado de atipia más pronunciado.

La variante de células grandes también es muy maligna y muestra coincidencias citológicas con la anaplásica. (14)

## **PRESENTACION CLINICA**

La clínica depende de la edad del paciente y la extensión de la enfermedad, local o diseminada. Generalmente tiene una duración breve, menos de 3 meses, reflejando la agresividad biológica tumoral. Suele deberse al aumento de presión intracraneal por la hidrocefalia secundaria a la obstrucción del tumor, dando lugar a cefalea, vómitos, papiledema, irritabilidad, diplopía, nistagmo y aumento del perímetro cefálico en niños de menor edad. (14)

La clínica además tiene relación con la localización del tumor en el vermis, provocando ataxia, generalmente asociada a espasticidad, y marcha inestable. La localización lateral de la masa, más frecuente en niños mayores y adultos, se manifiesta con ataxia de miembros y disdiadocinesia. La cefalea suele ser el primer síntoma en niños de mayor edad, empeora con el decúbito supino, comienza por la mañana y puede mejorar con el vómito. La presión en el troncoencéfalo dorsal por la hidrocefalia puede provocar el síndrome de Parinaud, parálisis de la mirada vertical y pupilas reactivas a la acomodación pero no a la luz. La parálisis del nervio abducens es muy frecuente y puede resultar de la compresión del núcleo del VI par parcialmente expuesto a lo largo del margen anterior del IV ventrículo, o deberse a la tracción o presión del nervio en su trayecto en base craneal (14)

## **METASTASIS**

Metástasis por el líquido cefalorraquídeo va de 20 a 50%; Las metástasis son difusas, nodulares o en forma de azúcar sobre la superficie de la corteza. Las metástasis en el parénquima cerebral se producen por extensión de células tumorales a lo largo de los espacios perivasculares de Virchow– Robin.

Las metástasis de meduloblastoma se dan en dos tercios en el sistema nervioso central como cisterna vermiana, subependimaria, subfrontal, un tercio en hueso (formas líticas) y el resto en los nódulos linfáticos y pulmón.(15)

Las metástasis en los tumores cerebrales fuera del sistema nervioso son raras, debido por un lado, a que el tejido cerebral no se puede implantar y crecer en otros tejidos, y también motivado a que los tumores cerebrales malignos tienen una elevada agresividad, y los pacientes mueren antes de producirse las metástasis. A pesar de ello, el 5% de las metástasis del meduloblastoma son sistémicas, principalmente, de localización ósea, que son las más comunes (77%), seguido de los ganglios linfáticos (33%), pulmón (17%), músculo (13%) e hígado (10%). Galarza publica en el año 2003 un caso clínico de un meduloblastoma diseminado a nivel del tejido subcutáneo abdominal, no explicable por una diseminación hematológica ni linfática sino más bien producida por la infiltración de las células tumorales durante el abordaje quirúrgico.(16)

## **DIAGNOSTICO**

### **TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA**

El meduloblastoma surge en la línea media vermiana con crecimiento hacia el interior del IV ventrículo, siendo la localización más frecuente. En adultos y niños mayores el tumor puede situarse en hemisferios cerebelosos. La explicación a esta diferente localización puede deberse al diferente origen celular del meduloblastoma, las distintas poblaciones de células precursoras que forman el cerebelo y las vías de señalización celular que regulan su desarrollo probablemente representan diferentes compartimentos de los que surgen los distintos subtipos de meduloblastoma.

Además, inicialmente la migración de las células originarias del meduloblastoma parte desde el velum medular posterior dirigiéndose hacia arriba, cerca de la línea media, dando lugar a tumores centrados en vermis; mas tardíamente se dirigen lateralmente de modo que en pacientes mayores el tumor se sitúa hemisférico.

Otras localizaciones menos frecuentes incluyen IV ventrículo (3%) y supratentorial (2%).

En la tomografía computarizada (TC) suele ser hiperatenuado explicable por la alta celularidad que presenta.

Exhibe calcio en un porcentaje bajo (22%) y edema peritumoral variable. La TC inicial determina complicaciones tumorales como el grado de hidrocefalia secundaria a la obstrucción y signos de hipertensión intracraneal.(14)

## **RESONANCIA MAGNETICA**

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

La infiltración del troncoencéfalo es común y dificulta la resección tumoral completa. La extensión foraminal afectando a cisterna del ángulo pontocerebeloso, cisterna magna u otros compartimentos cisternales puede ocurrir pero no es lo habitual.

Se ha descrito que la heterogeneidad de señal tumoral en T2 asociada a realce con patrón «en panal» detecta la variante anaplásica del meduloblastoma con sensibilidad del 100% aunque con menor especificidad. También se ha descrito una apariencia radiológica «en racimos de uva» en la variante nodularidad extensa. Dado que este subtipo tiene diferenciación neuronal, por lo que se le denominaba «meduloblastoma cerebelar», se han publicado estudios sobre la captación de yodo 123 metayodobencilguanidina, mayor en esta variante que en otros subtipos de meduloblastoma. (14)

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

El diagnóstico actual de DISEMINACION se realiza con:

1. Estudio RM raquimedular, preferentemente previo a la cirugía o 2 semanas tras la misma; es importante, si no se realizó estudio de neuroeje al diagnóstico prequirúrgico, esperar 2 semanas para evitar falsos positivos provocados por sangre subaracnoidea e irritación posquirúrgica.
2. Citología de LCR por punción lumbar aproximadamente 15-20 días tras la cirugía. En años previos ha existido mucha discusión sobre la localización de la toma de muestra de LCR, lumbar o intracraneal (a través de drenajes colocados previamente para la hidrocefalia); actualmente se prefiere la muestra lumbar. (14)

## **ESTUDIO DE EXTENSIÓN**

La diseminación del meduloblastoma se produce principalmente por vía leptomenígea, entre un 10 y un 50% de los pacientes tienen afectación subaracnoidea en el momento del diagnóstico. Es importante descartar la extensión del tumor fuera de la fosa posterior porque este factor empeora de manera significativa el pronóstico. Por este motivo, según los estudios consultados, la combinación de RM del neuroeje y de estudio citológico del LCR es el mejor método a la hora de realizar el estudio de extensión. Para evitar factores de confusión, está indicado realizar la RM de manera preoperatoria o al menos dos semanas tras la intervención quirúrgica.

Son signos de afectación leptomenígea el borramiento de surcos y cisternas de la base, la hidrocefalia comunicante, y en los estudios con contraste, los realces ependimario y subependimario, tentorial, de la médula, de las raíces de los nervios y del saco tecal. No existe acuerdo sobre si el tipo histológico, clásico o desmoplásico, influyen en el pronóstico, por la tendencia que tiene este último en infiltrar las cubiertas meníngeas.

Al contrario de otros tumores del SNC, el meduloblastoma puede metastatizar fuera de éste, siendo las localizaciones más frecuentes el hueso, donde produce lesiones esclerosas, y los ganglios linfáticos (17)

## TRATAMIENTO

### CIRUGÍA

El procedimiento quirúrgico se considera una parte estándar del tratamiento para la confirmación histológica del tipo de tumor y un medio de mejorar el desenlace. Las resecciones totales o casi totales se consideran óptimas, si se pueden llevar a cabo de forma inocua.

Después de la cirugía, los niños pueden presentar deficiencias neurológicas importantes como consecuencia de una lesión cerebral preoperatoria relacionada con el tumor, hidrocefalia o lesión cerebral relacionada con la operación, un número significativo de pacientes de meduloblastoma presentará el síndrome de mutismo cerebeloso que manifiestan síntomas como: Retraso en el inicio del habla, parálisis suprabulbar, ataxia, hipotonía, labilidad emocional.

En reporte de casos de la experiencia en el servicio de Neurocirugía de CMN La Raza los abordajes más utilizados fueron, la craneotomía suboccipital media y resección del arco de C1 en 38.1% de los pacientes, craneotomía suboccipital media en 28.6%, craneotomía suboccipital media y resección del arco de C1 19% y craneotomía suboccipital media en 14.3%.

Dentro de las características macroscópicas y hallazgos transoperatorios encontramos que la lesión se localizó vermiana 71%, hemisférica en 14.2% y dentro del cuarto ventrículo en 33.3%.

La lesión era lobulada en el 100% de pacientes, con cápsula en el 100% por lo que un 71% tenía plano de disección, su color en un 62% era amarillo grisáceo y vinoso en la parte interna del mismo, de consistencia suave en un 57%, con un sangrado moderado en 90% e importante en 9.5%; en un 4.7% hubo áreas quísticas y necrosis en 9.5%; infiltraba áreas adyacentes en un bajo porcentaje, techo del cuarto ventrículo en 33.3%, tallo cerebral en especial protuberancia en 23% y pedúnculo cerebeloso medio 4.7% y superior 9.5%; se presentó en 9.5% dos lesiones, una vermiana con metástasis en hemisferio cerebeloso.

Histológicamente se encontró meduloblastoma clásico en 76% y desmoplásico en 23.8%. (15)

## **RADIOTERAPIA**

El meduloblastoma es un tumor radiosensible. Debido a esto, el uso de radioterapia principalmente hiperfraccionada constituye la otra piedra angular en el tratamiento de estos tumores. Los campos a radiar son cráneo (36 Gy), neuroeje completo (23.4 Gy) y fosa posterior (54 a 55.8 Gy). Actualmente se administra radioterapia con acelerador lineal para disminuir los efectos deletéreos en el paciente con talla baja, alteraciones intelectuales y morbilidad endocrina, pero también para delimitar exactamente la radiación a los campos tumorales. (13)

### **NIÑOS MAYORES DE 3 AÑOS CON MEDULOBLASTOMA DE RIESGO PROMEDIO**

Opciones de tratamiento estándar

Las siguientes son las opciones de tratamiento estándar para niños mayores de 3 años con meduloblastoma de riesgo promedio recién diagnosticado:

Procedimiento quirúrgico

Si se estima viable, la eliminación total o casi total del tumor se considera óptima.

Tratamiento adyuvante

La radioterapia se inicia habitualmente después de la cirugía, con quimioterapia simultánea o sin esta. (11)

Radioterapia adyuvante

Los mejores resultados de supervivencia para los niños con meduloblastoma se han obtenido cuando se inicia la radioterapia en las 4 a 6 semanas posteriores a la cirugía.

La dosis de radiación para los pacientes con meduloblastoma de riesgo promedio es de 54 a 55 Gy a la fosa posterior o el lecho del tumor local, y de 23,4 Gy a todo el tubo neural (es decir, todo el cerebro y la columna vertebral).

Con radioterapia sola, las tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) a 5 años oscilan entre 50 y 65% en aquellos con enfermedad que no se ha diseminado.

No se conoce la dosis mínima de radiación craneoespinal necesaria para el control de la enfermedad. Los intentos de disminuir la dosis de radioterapia craneoespinal a 23,4 Gy sin quimioterapia han dado lugar a un aumento de la incidencia de recaídas leptomeníngeas aisladas.

Si se añade quimioterapia después de la radioterapia, la radioterapia craneoespinal de 23,4 Gy ha mostrado ser una dosis eficaz. (65) Se encuentran en evaluación dosis más bajas.

Aunque el refuerzo estándar en el meduloblastoma se dirige a la fosa posterior completa, los patrones de datos de fracaso indican que la radioterapia al lecho tumoral, en lugar de toda la fosa posterior, sería igualmente eficaz y se puede relacionar con una reducción de la toxicidad. (11)

### **Quimioterapia adyuvante**

En la actualidad, la quimioterapia es un componente estándar del tratamiento de los niños con meduloblastoma de riesgo promedio.

En estudios aleatorizados prospectivos y ensayos de un solo grupo, se indica que la quimioterapia adyuvante administrada durante la radioterapia y después de esta mejora la supervivencia general (SG) de los niños con meduloblastoma de riesgo promedio.

La administración de la radioterapia y la quimioterapia durante la cirugía y después de esta mostró tasas de SSC a 5 años de 70 a 85%.

Se observó que, cuando se combina una dosis más baja de radiación de 23,4 Gy al tubo neural con quimioterapia, se logra el control de la enfermedad en hasta 85% de los pacientes y se puede disminuir la gravedad de las secuelas neurocognitivas a largo plazo.

Se ha utilizado con éxito una variedad de regímenes quimioterapéuticos, incluso la combinación de cisplatino, lomustina y vincristina, o la combinación de cisplatino, ciclofosfamida y vincristina. Además, después de la radioterapia, la quimioterapia de dosis alta con apoyo de rescate de células madre periférica se ha traducido en tasas de supervivencia similares.

Aunque el meduloblastoma es a menudo sensible a la quimioterapia, la quimioterapia anterior a la radiación no ha mostrado mejorar la supervivencia en comparación con el tratamiento con radioterapia y quimioterapia posterior. En algunos estudios prospectivos, la quimioterapia anterior a la radiación, se relacionó con una tasa de supervivencia más precaria. (11)

## **NIÑOS MAYORES DE 3 AÑOS CON MEDULOBLASTOMA DE RIESGO ALTO**

### Opciones de tratamiento estándar

Las opciones de tratamiento estándar para los niños mayores de 3 años recién diagnosticados con meduloblastoma y que tienen enfermedad metastásica o tuvieron una resección subtotal incluyen los siguientes procedimientos:

#### Cirugía

Del mismo modo que para aquellos con enfermedad de riesgo promedio, se considera óptima, de ser viable, la resección macrocítica total. En los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, no se ha mostrado que el grado de resección sea un factor pronóstico independiente del desenlace.

#### Tratamiento adyuvante

Para los pacientes de riesgo alto, en numerosos estudios se mostró que el tratamiento multimodal mejora la duración del control de la enfermedad y la supervivencia sin enfermedad (SSE). Los estudios muestran que aproximadamente 50 a 65% de los pacientes con enfermedad de riesgo alto obtendrán un control de la enfermedad a largo plazo.

#### Radioterapia adyuvante

A diferencia del tratamiento de riesgo promedio, la dosis de radiación craneoespinal es generalmente de 36 Gy.

#### Quimioterapia adyuvante

Los fármacos que han resultado útiles para niños con enfermedad de riesgo promedio son los mismos que se han utilizado ampliamente en los niños con enfermedad de riesgo alto, como cisplatino, lomustina, ciclofosfamida, etopósido y vincristina.

Después de la radiación, también se han utilizado dosis altas de quimioterapia no mielodepresora con apoyo de rescate de células madre periféricas que se han traducido en tasas de supervivencia sin avance a 5 años de aproximadamente 60%. (11)

### **NIÑOS DE 3 AÑOS O MENOS**

Las tasas de SSE a 5 años para niños pequeños con meduloblastoma han oscilado entre 30 y 70% para la mayoría de los sobrevivientes a largo plazo tratados con éxito con quimioterapia sola que tenían tumores que no se habían diseminado, tumores resecados por completo y pruebas histológicas de desmoplasia.

El tratamiento de los niños menores de 3 a 4 años con meduloblastoma recién diagnosticado continúa en evolución. Los abordajes terapéuticos han tratado de posponer y, en algunos casos, evitar el uso de radioterapia craneoespinal debido a sus efectos deletéreos en el sistema nervioso inmaduro. En algunos estudios, los resultados han sido variables y la comparación entre los estudios ha sido difícil debido a las diferencias entre los regímenes farmacológicos utilizados y el uso de radioterapia craneoespinal y de refuerzo local al final de la quimioterapia, o cuando los niños alcanzan la edad de 3 años. (11)

#### **Cirugía**

Si es viable, la resección quirúrgica completa del tumor es el tratamiento óptimo. La reseabilidad quirúrgica se relaciona con la histología, porque los pacientes con meduloblastoma desmoplásico o meduloblastoma de nodularidad extensa (MBEN) exhiben una tasa más alta de resección completa que los pacientes con meduloblastoma clásico. (11)

#### **Quimioterapia adyuvante**

Los tratamientos para los niños más pequeños con meduloblastoma han incluido el uso de abordajes quimioterapéuticos multifarmacológicos, con sustancias como ciclofosfamida, etopósido, cisplatino y vincristina, con metotrexato intravenoso simultáneo en dosis altas o sin este, o metotrexato intratecal o mafosfamida, o metotrexato intraventricular.

En varios estudios se observó que el hallazgo histológico de desmoplasia visto en pacientes de meduloblastoma desmoplásico o MBEN, indica un pronóstico

significativamente mejor en comparación con el desenlace de pacientes con meduloblastoma clásico o de células grandes/anaplásico.

La desmoplasia fue un factor pronóstico independiente de las tasas favorables de SSC en el ensayo multicéntrico German HirnTumor (HIT) 2000, en el que 19 pacientes de meduloblastoma desmoplásico o MBNE exhibieron tasas de SSC a 5 años de  $90 \pm 7\%$  y de SG de  $100 \pm 0\%$ ; todos los pacientes se trataron con solo quimioterapia posoperatoria (como el metotrexato intraventricular) antes del avance.

Por el contrario, las tasas de SSC y SG para los niños con meduloblastoma clásico en este ensayo fueron significativamente más bajas (SSC,  $30 \pm 11\%$ ; SG,  $68 \pm 10\%$ ).

En el ensayo clínico del COG CCG-9921, también se observó un resultado favorable para los niños con meduloblastoma desmoplásico (como MBEN), con una SSC de  $77 \pm 9\%$  y una SG de  $85 \pm 8\%$  para el grupo con desmoplasia, en comparación con una SSC de  $17 \pm 5\%$  y SG de  $29 \pm 6\%$  para los pacientes del grupo sin desmoplasia ( $P < 0,0001$ , para ambas comparaciones de SSC y SG). (77) En este estudio, los pacientes con tumores desmoplásicos no recibieron la radiación antes del avance de la enfermedad.

A diferencia de los niños con meduloblastoma desmoplásico o MBEN tratados con los regímenes quimioterapéuticos intensivos actuales, los niños con otros subtipos histológicos no tuvieron tan buenos resultados.

Las tasas de SSC están por debajo de 40% a pesar del uso de la quimioterapia intensiva que se completó con metotrexato (por vía intravenosa, intratecal e intraventricular) y el uso de regímenes quimioterapéuticos de dosis altas apoyados con rescate de células madre.

El desenlace es particularmente precario cuando estos pacientes tienen la enfermedad diseminada; no hay consenso sobre cuándo y cuánta radioterapia se debe administrar, y en qué edad se debe comenzar la radioterapia para los pacientes con enfermedad diseminada.

Otra opción de tratamiento para niños menores de 3 años en el momento del diagnóstico es la quimioterapia seguida de rescate de células madre autógenas. Los resultados de los ensayos en los que se utilizaron regímenes quimioterapéuticos mielodepresores de dosis más altas apoyados con rescate de células madre también mostraron que un subgrupo de pacientes con

meduloblastoma menores de 3 años en el momento del diagnóstico se puede tratar con quimioterapia sola.

En cuanto al futuro de la terapia del meduloblastoma existe la expectativa que está cifrada en los adelantos de la biología molecular, especialmente los modificadores biológicos que en su comienzo no reemplazarán a la quimioterapia pero jugarán un rol importante para hacer desaparecer o disminuir el resto de tumor y mejorar la sobrevida de estos pacientes. Los modificadores biológicos son de dos tipos, los que tienen como target las células tumorales, como son el ERBB<sup>2</sup> y el PDGFR (receptores factor de crecimiento) (92) y los que tienen como objetivo modificar los tejidos vecinos al tumor, influyendo sobre la angiogénesis y los mecanismos inmunológicos. Entre los agentes antiangiogénesis está el Bevacizumab y la quimioterapia metronómica, que consiste en la administración continua y a baja dosis de: ciclofosfamida, etopósido, temozolamida y talidomida (11).

## **FACTORES PRONOSTICOS**

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

1. El grado de extirpación quirúrgica. La resección tumoral completa es considerada hasta el momento el mejor factor pronóstico. La escisión macroscópica del tumor se define como la ausencia de lesión residual en la RM posquirúrgica de las primeras 48-72 h.
2. La diseminación o no al diagnóstico, basada en los hallazgos radiológicos y el estudio de LCR. Se estadifica según el sistema de Chang modificado en M0, sin diseminación, y M1 a M4, con diseminación.
3. La edad del paciente. Los menores de 3 años tienen peor pronóstico, probablemente porque la presentación de los tumores es más extensa y por lo tanto más difíciles de resear, y también por la dificultad del tratamiento con radioterapia a esta edad. (14)

Con relación a estos parámetros los pacientes se dividen en 2 grupos de riesgo:

1. Riesgo estándar, reúne las siguientes características: mayor de 3 años, tumor de fosa posterior sin diseminación metastásica inicial (M0) y con resección total o

casi total (resto tumoral menor de 1,5 cm<sup>2</sup>). Más del 65% de los niños pertenece a este grupo.

2. Alto riesgo, presenta al menos una de estas características: menor de 3 años, diseminación al diagnóstico o resto tumoral posquirúrgico mayor de 1,5 cm<sup>2</sup>, localización fuera de la fosa posterior, variedad histopatológica de anaplasia (14)

#### SUPERVIVENCIA AUMENTADA (13)

Sexo femenino

Resección quirúrgica completa

Sin metástasis

Histología: desmoplásico

Aumento del índice de apoptosis

Hiperdiploidia

- Expresión elevada del TRKC
- Genes característicos de diferenciación cerebelosa (beta-NAP, NSCL1, canales de sodio)
- Genes que codifican la matriz extracelular de las proteínas (PLOD, hidroxilasa lisil, colágena tipo V  $\alpha$ 1, elastina)

#### SUPERVIVENCIA DISMINUIDA (13)

Edad menor a 3 años al diagnóstico

Resección quirúrgica subtotal

Con metástasis (> M1)

Células grandes anaplásico

Índice proliferativo elevado Ki-67/MIB-1

Aneuploidia

- Expresión elevada de ERBB2
- Pérdida aislada de la heterocigocida del 17p
- Expresión y amplificación de c-MYC
- Regulación del PDGFR
- Sobreexpresión de calbindin-D
- Genes relacionados a la proliferación y metabolismo (MYBL2) enolasa 1, HMG1 (Y), Citocromo C oxidasa, resisten ciamutidroga

## **JUSTIFICACION**

En nuestros días, dos medidas importantes para valorar la eficacia de un tratamiento las constituyen, la obtención de las cifras de sobrevida (SG) logradas con éste, así como las de intervalo libre de enfermedad o eventos (SLE).

Es necesario determinar la sobrevida obtenida en pacientes con diagnóstico de Meduloblastoma durante un periodo de 10 años, en el servicio de Oncología Pediátrica del CMN La Raza con la finalidad de analizar si los tratamientos han funcionado, así como ver las sobrevidas por estirpe histológica de este tipo de tumores; así mismo equiparar nuestros resultados con la terapéutica de quimioterapia internacional.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Meduloblastoma es un tumor cerebral embrionario formado por células neuroectodérmicas no diferenciadas, originados en la capa granular externa del cerebelo. Su origen está asociado con alteraciones del cromosoma 17. Su presentación clínica está relacionada al aumento de presión intracraneal por hidrocefalia secundaria a la obstrucción que provoca el tumor dando lugar a cefalea, vomito, papiledema, irritabilidad, diplopía, nistagmo; así como por su localización en el vermis provoca ataxia. Su tratamiento se basa en la realización de cirugía, instauración de radioterapia e inicio posterior de quimioterapia en diferentes esquemas. Decimos que la tasa global de sobrevida corresponde al número de pacientes vivos al término del periodo de observación, con enfermedad o sin ella. La sobrevida libre de enfermedad es la tasa de pacientes vivos sin enfermedad; la cual refleja mejor el éxito del tratamiento. Por lo que es necesaria la realización de estudios descriptivos de sobrevida en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma que han recibido diversos tratamientos de quimioterapia con la finalidad de evaluar cuál de ellos es el que otorga más Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Enfermedad en este tipo de pacientes de acuerdo a la estirpe histológica y/o grupo de riesgo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es el la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma en el servicio de Oncología de Centro médico La Raza?

¿Cuál es la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con diagnóstico de Meduloblastoma?

¿Cuáles son los protocolos de tratamiento aplicados en pacientes pediátricos de 0 a 15 años con 11 meses en el CMN La Raza?

## **HIPOTESIS GENERAL**

La sobrevida de los pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad con diagnóstico de Meduloblastoma en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza es semejante a la sobrevida mundial.

La sobrevida libre de enfermedad en pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad con diagnóstico de Meduloblastoma en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza es mayor con el uso de quimioterapia más radioterapia de neuroeje.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad los cuales tengan diagnóstico de meduloblastoma en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza en el periodo comprendido de Enero de 2002 a Diciembre de 2012.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Describir la Sobrevida Global de pacientes pediátricos con diagnóstico de Meduloblastoma.

Describir la Sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos con diagnóstico de Meduloblastoma.

Describir el esquema de tratamiento realizado en el periodo de tiempo descrito.

Comparar los resultados con la literatura mundial.

## **PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:**

**Lugar donde se desarrollará el estudio:** Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Junio del 2015.

**Diseño de estudio:** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

**Población de estudio:** Pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad con diagnóstico de meduloblastoma que recibieron tratamiento en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del IMSS durante los años 2002 al 2012.

### **Criterios de selección**

#### **a) Criterios de inclusión:**

Pacientes pediátricos de 0 a 15 años 11 meses cumplidos

Pacientes con diagnóstico histopatológico de meduloblastoma en el periodo comprendido de Enero del 2002 a Diciembre del 2012.

Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimioterapia y radioterapia en otro hospital.

#### **b) Criterios de exclusión:**

Pacientes de los cuales no se obtengan datos completos del expediente clínico.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No requiere cálculo del tamaño de la muestra ya que este es un estudio observacional y por tanto se incluirá a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección establecidos.

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Meduloblastoma que recibieron tratamiento en el servicio de Oncología Pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2012 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de Oncología Pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se empleara el programa SPSS versión 20. El análisis estadístico se realizará determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación sin riesgo de acuerdo al reglamento de investigación en salud ya que solo se va a determinar la Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Enfermedad de niños con diagnóstico de meduloblastoma y comparar cual tipo de tratamiento citotóxico ofrece más Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Enfermedad.

## **RECURSOS**

### **RECURSOS HUMANOS:**

Médico residente de 4º año de Pediatría Medica. Dos Oncólogos Peditras y Asesor Metodológico

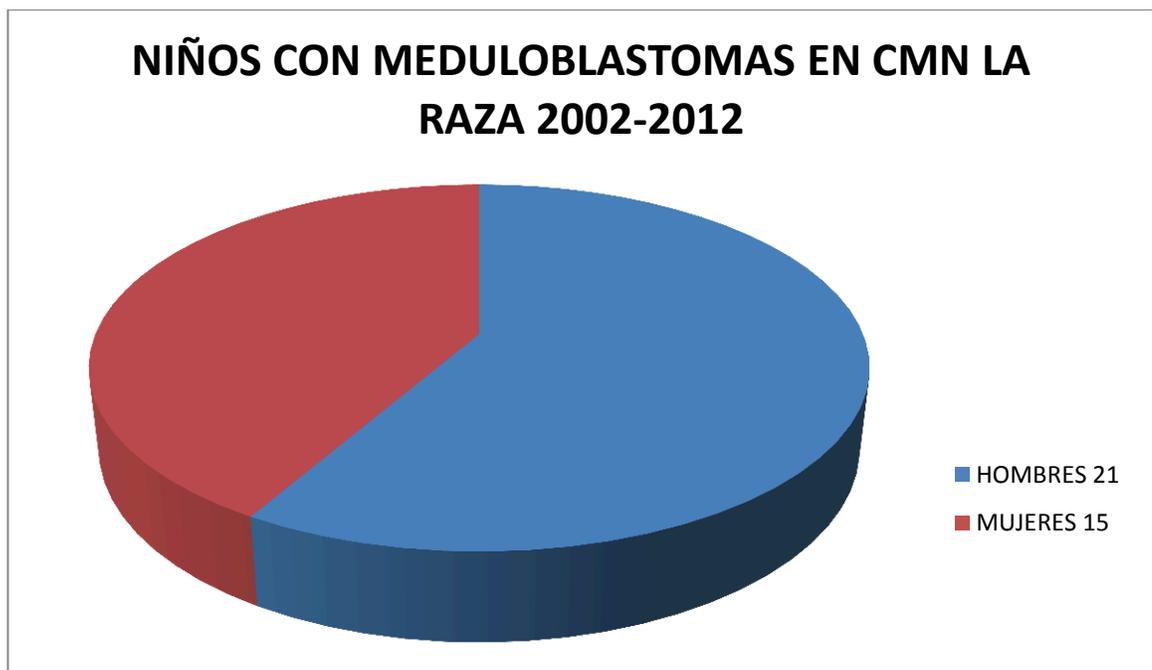
### **RECURSOS MATERIALES:**

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

**RECURSOS FINANCIEROS:** No requeridos

## RESULTADOS

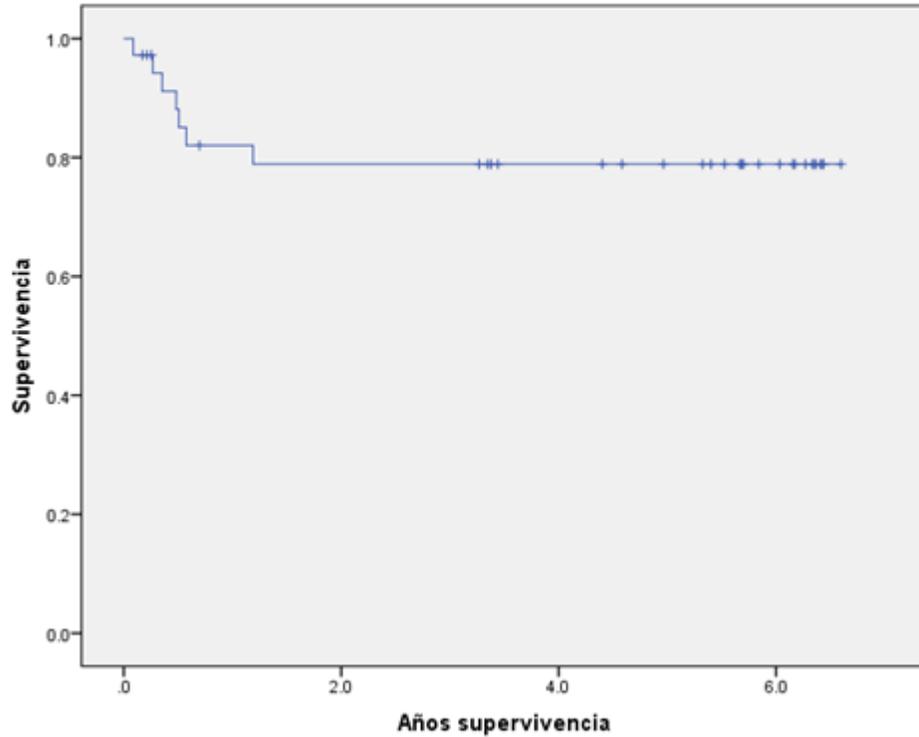
En el periodo de estudio se registraron 40 pacientes, de los cuales se excluyeron 4. Tres por abandonar o no aceptar el tratamiento en los primeros días después del diagnóstico y el cuarto porque falleció el mismo día que se realizó el diagnóstico. Fueron en total 36 pacientes 21 hombres y 15 mujeres con una edad promedio al momento del diagnóstico de 6.5 años.



Supervivencia global a 5 años: 80.6% (N = 36)

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia: 5.3 años, IC95% = 4.4– 6.1 años

**Fig. 1.** Supervivencia global de 36 niños con Meduloblastomas.



Supervivencia libre de enfermedad fue del 69.4% (tiempo a partir de suspensión de tratamiento): n = 25/36

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia libre enfermedad: 1.0 años, IC95% = 0.8–1.1 años

La sobrevida global por edad al diagnóstico fue estadísticamente significativa debido a que los niños que fueron menores de 3 años tuvieron un sobrevida menor que los mayores de 3 años 81.2% vs. 75 %

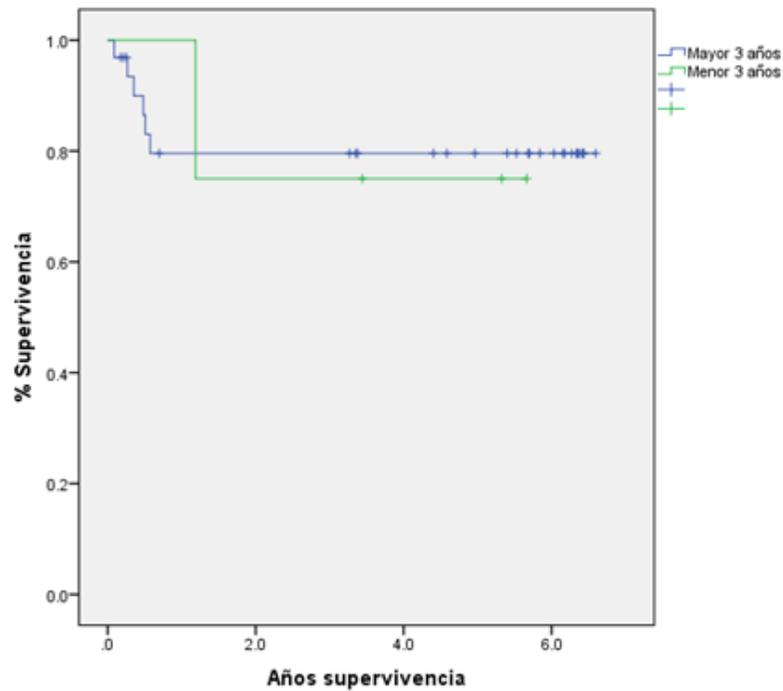
Supervivencia global por edad al diagnóstico:  $p = 0.09$  (*estadístico Log-Rank*)

Localización	N	%	Número fallecimientos
> 3 años	32	81.2%	6
< 3 años	4	75.0%	1

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia > 3 años: 5.3 años, IC95% = 4.4–6.2 años

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia < 3 años: 4.5 años, IC95% = 2.6–6.4 años

**Fig. 2.** Supervivencia de niños con Meduloblastomas de acuerdo con la edad al diagnóstico: > 3 años vs. < de 3 años.



No hubo diferencia estadísticamente significativa de la supervivencia en cuanto al sexo:

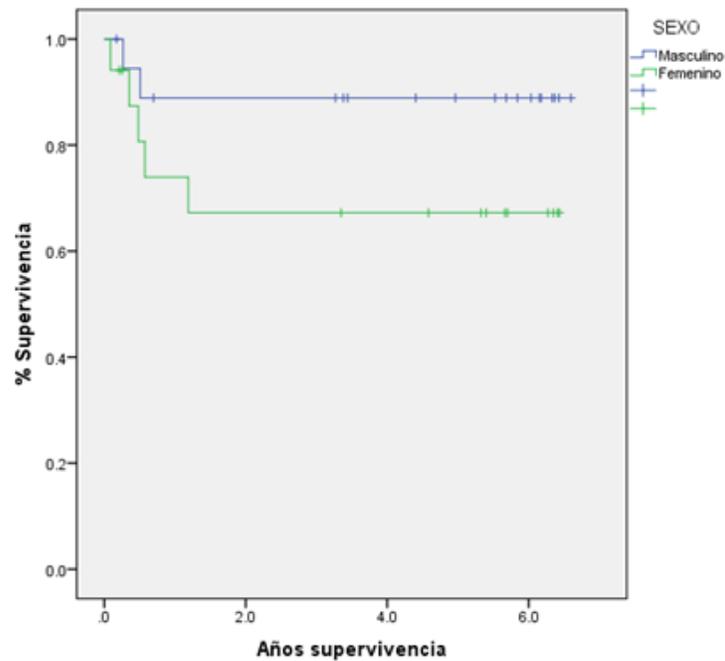
Supervivencia global por sexo:  $p = 0.13$  (*estadístico Log-Rank*)

Localización	N	%	Número fallecimientos
Masculino	19	89.5%	2
Femenino	17	70.6%	5

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia Masculino: 5.9 años, IC95% = 5.0–6.8 años

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia Femenino: 4.5 años, IC95% = 3.1–5.9 años

**Fig. 3.** Supervivencia de niños con Meduloblastomas de acuerdo con al sexo.

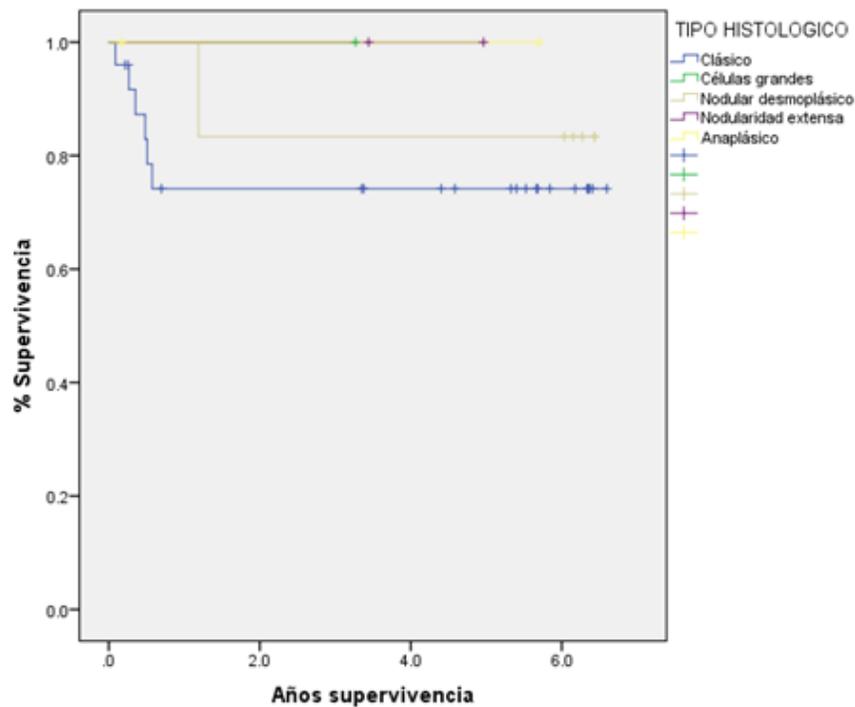


No hubo diferencia estadística significativa en la supervivencia en cuanto al tipo histológico del tumor:

Supervivencia por tipo histológico:  $p = 0.83$  (estadístico Log-Rank)

Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
Clásico	25	76	6
Células grandes	1	100	0
Nodular desmoplásico	6	83	1
Nodularidad extensa	2	100	0
Anaplásico	2	100	0

**Fig. 4.** Supervivencia de niños con Meduloblastomas, por tipo histológico .

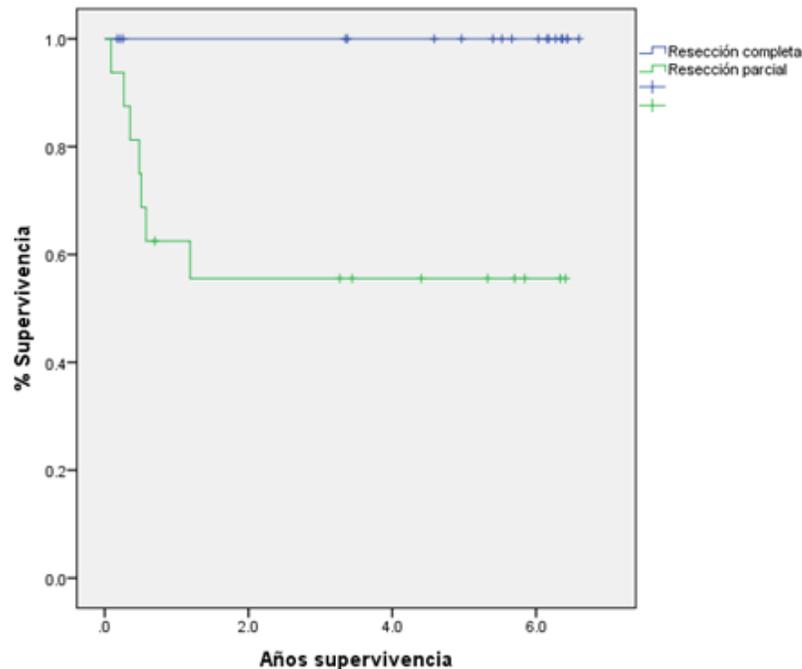


Si existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la sobrevida de acuerdo al tipo de cirugía ya que cuando la resección tumoral fue completa la sobrevida fue del 100% en cambio cuando la resección tumoral fue parcial la sobrevida fue del 56.2%:

Supervivencia tomando en cuenta tratamiento quirúrgico:  $P = 0.003$  (*estadístico Log-Rank*)

Tipo de Cirugía	N	%	Número fallecimientos
Resección completa	19	100	0
Resección parcial	16	56.2	7

**Fig. 5.** Supervivencia de niños con Meduloblastomas de acuerdo al tipo de cirugía realizada.



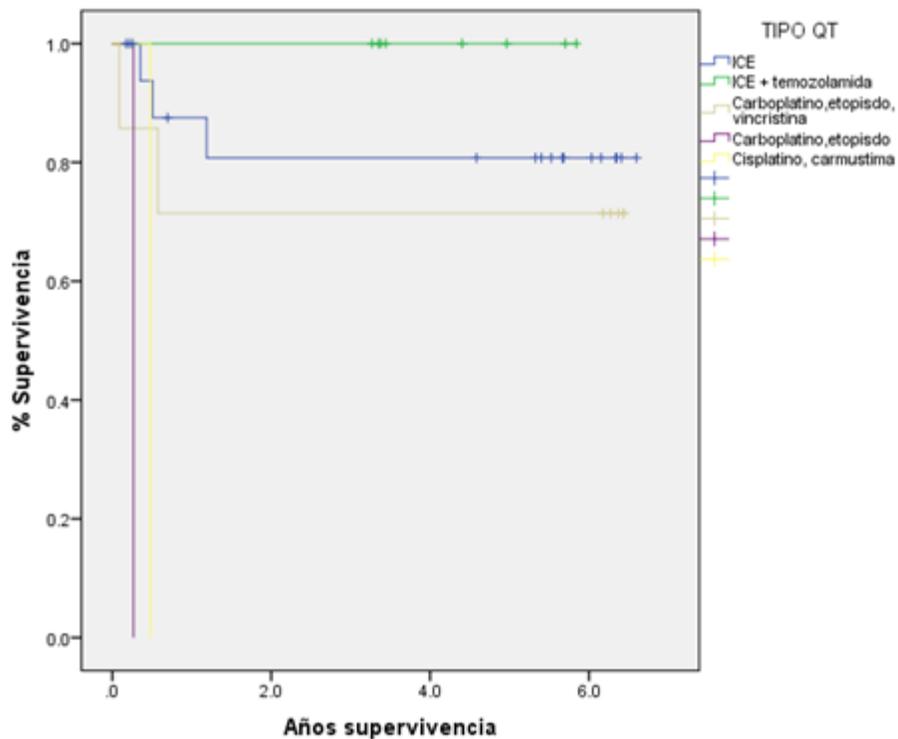
Hubo diferencia significativa en la sobrevida en cuanto al esquema de primera línea que fue utilizado para el tratamiento del meduloblastoma, la mejor sobrevida

reportada fue cuando se usó ICE más temozolamida del 100% o ICE solo del 84.2%:

Supervivencia por tipo de quimioterapia primera línea:  $p < 0.001$  (estadístico Log-Rank)

Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
ICE	19	84.2	3
ICE + Temozolamida	8	100	0
Carboplatino, etoposido, vincristina	7	71.4	2
Carboplatino, etoposido	1	0	1
Cisplatino + Carmustina	1	0	1

**Fig. 6.** Supervivencia de niños con Meduloblastomas, tomando en cuenta la quimioterapia de primera línea administrada.



Hubo diferencia significativa en la sobrevivida de los niños con meduloblastoma cuando se dio radioterapia a cráneo del 91.3% vs. Aquellos pacientes que no recibieron radioterapia a cráneo 60%:

Supervivencia tomando en cuenta tratamiento con radioterapia a cráneo: P = 0.007 (estadístico Log-Rank)

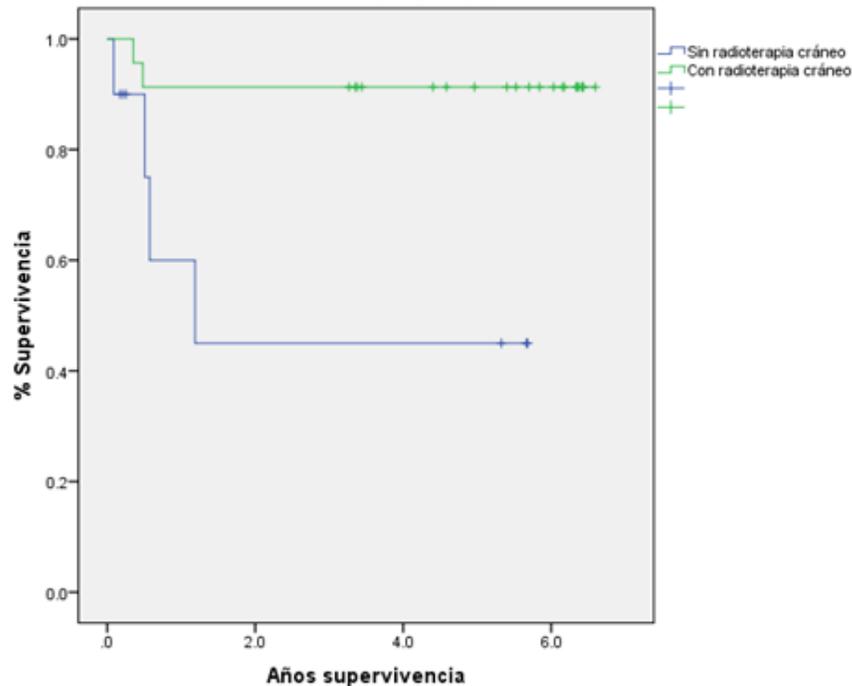
Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
Con radioterapia	23	91.3	4
Sin radioterapia	10	60	2

Nota: existen 3 pacientes que no se tiene información sobre haber recibido o no RT.

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia con RT: 6.1 años, IC95% = 5.3–6.7 años

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia sin RT: 2.9 años, IC95% = 1.0–4.7 años

**Fig. 7.** Supervivencia de niños con Meduloblastomas, tomando en cuenta si se administró o no radioterapia a cráneo



Fue estadísticamente significativa la radioterapia a neuroeje en la supervivencia debido a que los pacientes que la recibieron su supervivencia alcanzó el 90.5% vs. Aquellos pacientes que no recibieron RT a neuroeje del 63.6%:

Supervivencia tomando en cuenta tratamiento con radioterapia a neuroeje:  $P = 0.02$  (estadístico Log-Rank)

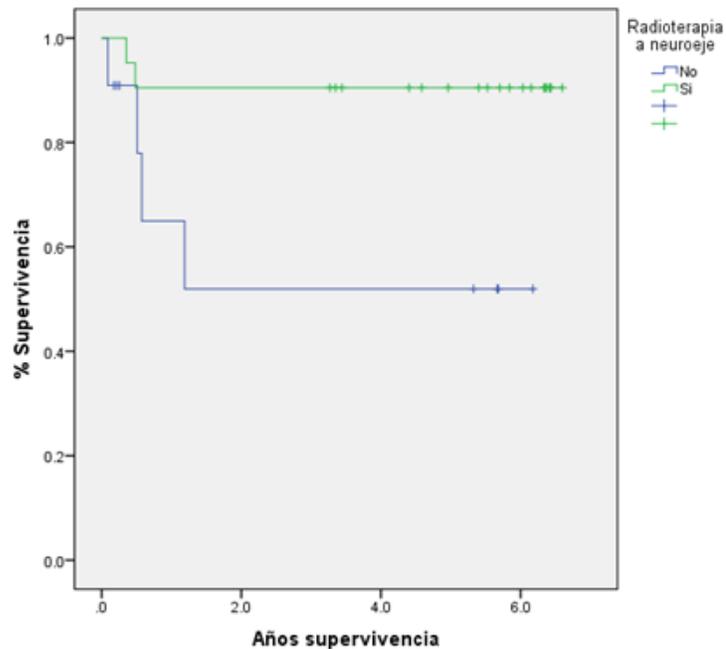
Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
Con radioterapia	21	90.5	4
Sin radioterapia	11	63.6	2

Nota: existen 4 pacientes que no se tiene información sobre haber recibido o no RT.

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia con RT: 6.0 años, IC95% = 5.2–6.7 años

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia sin RT: 3.5 años, IC95% = 1.6–5.4 años

**Fig. 8.** Supervivencia de niños con meduloblastoma, tomando en cuenta si se administró o no radioterapia a neuroeje



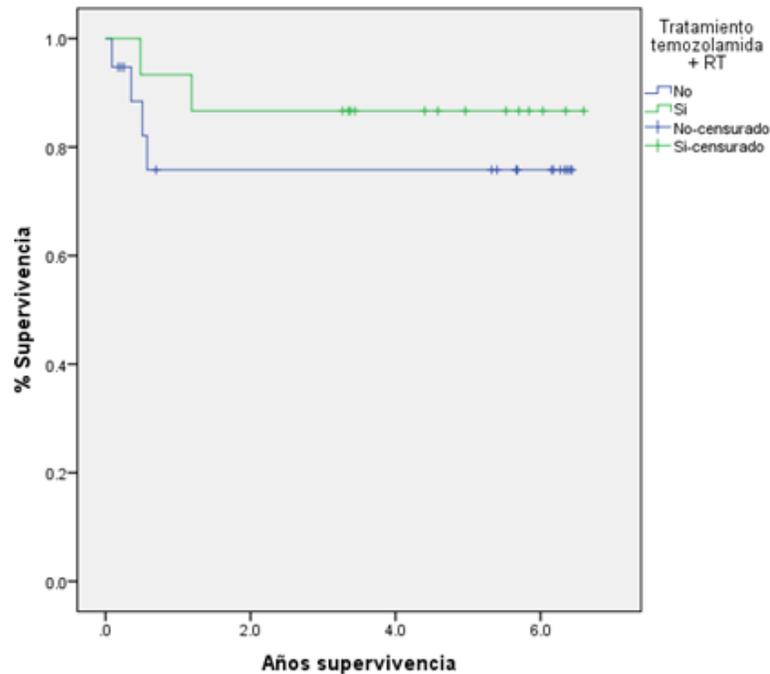
No existió diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de niños con meduloblastoma en el empleo de radioterapia concomitante con temozolamida.

Supervivencia tomando en cuenta tratamiento con radioterapia + temozolamida:  $p = 0.39$  (estadístico Log-Rank)

Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
Con RT + TMZ	15	78.9	2
Sin RT + TMZ	19	86.7	4

Nota: existen 2 pacientes que no se tiene información sobre haber recibido o no RT + TMZ.

**Fig. 9.** Supervivencia de niños con meduloblastoma, tomando en cuenta si se administró radioterapia + temozolamida



## DISCUSION

Con estos resultados se confirman nuestras dos hipótesis que: La sobrevida de los pacientes de 0 a 15 años 11 meses de edad con diagnóstico de Meduloblastoma en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza es semejante a la sobrevida mundial.

La sobrevida libre de enfermedad en pacientes de 0 a 16 años de edad con diagnóstico de Meduloblastoma en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza es mayor con el uso de quimioterapia más radioterapia de neuroeje.

Se mostró que varios parámetros clínicos y biológicos se relacionan con la probabilidad de controlar la enfermedad de los tumores embrionarios después del tratamiento. La importancia de muchos de estos factores mostró ser pronóstica de Meduloblastomas, aunque algunos se utilizan para asignar el riesgo, en cierto grado, de otros tumores embrionarios. Los siguientes son los parámetros que se utilizan con más frecuencia para pronosticar el desenlace:

- Alcance de la enfermedad del SNC en el momento del diagnóstico.
- Edad en el momento del diagnóstico.
- Cantidad de enfermedad residual después de la operación definitiva.
- Histopatología del tumor.
- Características biológico moleculares de las células del tumor.

En estudios anteriores, se encontró que la presencia de compromiso del tronco encefálico en los niños con Meduloblastoma era un factor pronóstico; en estudios posteriores, que utilizaron tanto radiación como quimioterapia, no se encontró que este tuviera valor pronóstico

### **Alcance de la enfermedad del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico**

Los pacientes con enfermedad diseminada en el sistema nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico tienen el riesgo más alto de recaída de la enfermedad. De 10 a 40% de los pacientes de meduloblastoma tienen diseminación al SNC en el momento del diagnóstico; los lactantes tienen la incidencia más alta; los adolescentes y los adultos tienen la incidencia más baja.

Los tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) del SNC y los pineoblastomas también pueden estar diseminados en el momento del diagnóstico, aunque es posible que la incidencia de la diseminación sea algo menor que la de los meduloblastomas; se ha documentado diseminación en el momento del diagnóstico en aproximadamente 10 a 20% de los pacientes.

Los pacientes de TNEP del SNC y pineoblastomas con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia general precaria, con tasas notificadas de supervivencia a 5 años que oscilan entre 10 y 30%.

### **Edad en el momento del diagnóstico**

Una edad menor de 3 años en el momento del diagnóstico (en ausencia de características histológicas de nodularidad extensa) augura un desenlace desfavorable para aquellos con meduloblastoma y, posiblemente, otros tumores embrionarios.

### **Cantidad de enfermedad residual después de la operación definitiva**

La determinación del alcance de la resección se sustituyó con la medición mediante IRM posoperatorias de la cantidad de enfermedad residual después de la cirugía definitiva como un factor pronóstico del desenlace.

En estudios anteriores, se encontró que el alcance de la resección de los meduloblastomas se relaciona con la supervivencia. En algunos estudios todavía se utiliza el alcance de la resección después de la cirugía para separar a los pacientes por grupos de riesgo.

En un estudio del Children's Oncology Group (COG), en el que participaron más de 400 niños con meduloblastomas que no estaban diseminados, los pacientes con una resección subtotal no tuvieron una supervivencia sin avance o supervivencia general distintas de aquellas de los pacientes con resecciones totales o casi totales. Por el contrario, en el estudio contemporáneo German HInTumor and International Society of Paediatric Oncology (HIT-SIOP) de 340 niños, se notificó que la enfermedad residual (>1,5 cm<sup>2</sup>) indicó una supervivencia sin complicaciones a 5 años más precaria.

En los pacientes con otras formas de tumores embrionarios, no se ha mostrado de forma definitiva que el alcance de la resección afecte la supervivencia.

## **Histopatología tumoral**

En análisis retrospectivos, se observó que, en el caso de los meduloblastomas, las características histopatológicas, como variante de células grandes, anaplasia y desmoplasia, se correlacionan con el desenlace. En estudios prospectivos, los hallazgos inmunohistoquímicos e histopatológicos no pronosticaron el desenlace en niños mayores de 3 años en el momento del diagnóstico, a excepción de la variante de anaplasia/células grandes, que se relaciona con un pronóstico más precario. En varios estudios, se observó que el hallazgo histológico de desmoplasia observado en pacientes de meduloblastoma desmoplásico de 3 años o menos, especialmente MBEN, indica un pronóstico significativamente mejor en comparación con el desenlace en lactantes y niños pequeños con meduloblastoma clásico o de células grandes/anaplásico.;

Las variaciones histológicas no se han relacionado con desenlaces diferentes para otros tumores embrionarios.

## **Características biológicas moleculares de las células tumorales**

Una gran cantidad de características de las células tumorales se relaciona con el pronóstico, principalmente en niños con meduloblastoma, como las siguientes:

- Ploidía de ADN.
- Expresión y amplificación de *MYC*.
- Pérdida cromosómica en 17p.
- Estado de la mutación de *TP53*.
- Estado del cromosoma 6q.

Se identificaron subtipos moleculares de meduloblastoma en análisis genómicos (incluso la expresión génica del ARN y los perfiles de metilación del ADN, así como la secuenciación del ADN para identificar mutaciones) tanto en secciones incluidas en parafina recién congeladas como en las fijadas con formol. Estos subtipos incluyen aquellos caracterizados por la activación de las vías WNT y sonic hedgehog (SHH), así como subgrupos adicionales caracterizados por alteraciones de *MYC* o *MYCN*, y otras alteraciones genómicas. Los pacientes cuyos tumores muestran activación de la vía WNT habitualmente tienen un pronóstico excelente, mientras que aquellos con tumores activados por la vía SHH tienen, en general, un pronóstico intermedio. El desenlace para el resto de los pacientes es menos favorable que el de los pacientes con activación de la vía

WNT. Las mutaciones en los casos de meduloblastoma se observan en un modo de subtipo específico, con mutaciones de *CTNNB1* observadas en el subtipo de WNT y con mutaciones en *PTCH1*, *SMO* y *SUFU* observadas en el subtipo SHH. La importancia pronóstica de las mutaciones recurrentes está estrechamente alineada con el del subtipo molecular con el que se relacionan. En el momento de la recidiva, el subtipo permanece sin modificación del subtipo molecular original en el momento del diagnóstico

## CONCLUSIONES

1.-Supervivencia global a 5 años: 80.6% (N = 36)

2.-Supervivencia libre de enfermedad fue del 69.4%

3.-La sobrevida global por edad al diagnóstico fue estadísticamente significativa debido a que los niños que fueron menores de 3 años tuvieron una sobrevida menor que los mayores de 3 años 81.2% vs. 75 %. Supervivencia global por edad al diagnóstico:  $p = 0.09$  (*estadístico Log-Rank*)

4.-No hubo diferencia estadísticamente significativa de la sobrevida en cuanto al sexo: Supervivencia global por sexo:  $p = 0.13$  (*estadístico Log-Rank*)

5.-No hubo diferencia estadística significativa en la sobrevida en cuanto al tipo histológico del tumor:

Supervivencia por tipo histológico:  $p = 0.83$  (*estadístico Log-Rank*)

6.-Si existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la sobrevida de acuerdo al tipo de cirugía ya que cuando la resección tumoral fue completa la sobrevida fue del 100% en cambio cuando la resección tumoral fue parcial la sobrevida fue del 56.2%: Supervivencia tomando en cuenta tratamiento quirúrgico:  $P = 0.003$  (*estadístico Log-Rank*)

7.-Hubo diferencia significativa en la sobrevida en cuanto al esquema de primera línea que fue utilizado para el tratamiento del meduloblastoma, la mejor sobrevida reportada fue cuando se usó ICE más temozolamida del 100% o ICE solo del 84.2%: Supervivencia por tipo de quimioterapia primera línea:  $p < 0.001$  (*estadístico Log-Rank*)

8.-Hubo diferencia significativa en la sobrevida de los niños con meduloblastoma cuando se dio radioterapia a cráneo del 91.3% vs. Aquellos pacientes que no recibieron radioterapia a cráneo 60%:

Supervivencia tomando en cuenta tratamiento con radioterapia a cráneo:  $P = 0.007$  (*estadístico Log-Rank*)

9.-Fue estadísticamente significativa la radioterapia a neuroeje en la sobrevida debido a que los pacientes que la recibieron su sobrevida alcanzó el 90.5% vs. Aquellos pacientes que no recibieron RT a neuroeje del 63.6%: Supervivencia tomando en cuenta tratamiento con radioterapia a neuroeje:  $P = 0.02$  (*estadístico Log-Rank*)

**10.-**No existió diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida de niños con meduloblastoma en el empleo de radioterapia concomitante con temozolamida. Supervivencia tomando en cuenta tratamiento con radioterapia + temozolamida:  $p = 0.39$  (*estadístico Log-Rank*)

**ANEXOS****ANEXO 1****HOJA DE RECOLECCION DE DATOS****SOBREVIDA DE NIÑOS CON MEDULOBLASTOMA EN CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA 2002 - 2012.**

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE \_\_\_\_\_ AÑO DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_

AFILIACION \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

2.-CUADRO CLINICO:

LOCALIZACION:

A) Solo en vermix cerebeloso                      B)vermix cerebeloso y neuroeje.

3.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del diagnostico \_\_\_\_\_

BIOPSIA (SI) (NO) RESECCION COMPETA (SI) (NO) RESECCION PARCIAL

(SI)(NO)Líquido cefalorraquídeo \_\_\_\_\_

RNM DE CRANEO Y NEUROEJE CON GADOLINEO POSTQUIRURGICA \_\_\_\_\_

TIPO DE HISTOLOGIA: \_\_\_\_\_

4.-TIPO DE TRATAMIENTO: FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA 1era línea      ESQUEMA \_\_\_\_\_      No. Ciclos \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA 2da línea      ESQUEMA \_\_\_\_\_      No. Ciclos \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA 3era línea      ESQUEMA \_\_\_\_\_      No. Ciclos \_\_\_\_\_

EXISTIO SEGUNDA CIRUGIA: (SI) (NO)

FECHA \_\_\_\_\_

RADIOTERAPIA

(SI)(NO) \_\_\_\_\_

(DESCRIBIR SITIO Y DOSIS)

TOTAL DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA \_\_\_\_\_ FECHA ÚLTIMA QT \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES SEC A LA QT \_\_\_\_\_

5.-ESTADO ACTUAL: FECHA DE LA ÚLTIMA CONSULTA O CONTROL \_\_\_\_\_

VIVO A) SIN ENFERMEDAD

B) CON ENFERMEDAD EN: A)QT ADYUVANTE B)QT PALIATIVA C)RECAIDA

C) ALTA POR: 1)vigilancia 2)muerto 3)abandono 4)egreso por edad.

MUERTO A) POR ENFERMEDAD B) POR COMPLICACION C) OTRO \_\_\_\_\_

Sobrevida global (fecha del diagnóstico----fecha del último control)

Sobrevida libre de enfermedad (fecha del diagnóstico-----fecha recaídas)

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. OMS (internet) Organización Mundial de la Salud, Informe mundial sobre el cáncer 2014 (3 Febrero 2014; 04 May 2015). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. Organización Mundial de la Salud, GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, (05 May 2015) Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
3. Beyer BA, Jimenes PP. Tumores del Sistema Nervioso Central Pag: 132-133 (internet) <http://www.med.ufro.cl/Recursos/neurologia/doc/c13.pdf>
4. Censia (internet. México. Secretaria de Salud; 2010 [Actualizado viernes 20 de febrero de 2015; citado 4 may 2015] Disponible en [http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/cancer\\_infantil.html](http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/cancer_infantil.html)
5. Cano MI, Enriquez CN. Tumores de fosa posterior en pacientes pediátricos y su correlación clínica, radiológica y anatomopatologica Anales de Radiología México 2010; 4:185-205
6. Castellón BN, Salinas LC, et. al. Meduloblastoma en adultos, estudio clínico patológico, Arch Neurocién (Mex) Vol. 15, No. 4: 217-223; 2010
7. Suarez JC, Viano JC, Herrera EJ, Pasado, presente y futuro en el tratamiento del meduloblastoma, Revista Argentina de Neurocirugía Vol. 22 No. 4
8. CDC (internet) Atlanta. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 2014 [Actualizado 2 de septiembre de 2014; citado 4 may 2015] Disponible en: [www.cdc.gov/spanish/cancer/dcpc/data/children.htm](http://www.cdc.gov/spanish/cancer/dcpc/data/children.htm)
9. Secretaria de Salud (internet) México Perfil Epidemiológico del Cáncer en Niños y Adolescentes en México Junio 2011 (citado el 5 de May 2015) Disponible en <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias>

10. ABTA: American Brain Tumor Association. Chicago 2012. Meduloblastoma. Disponible en: <http://www.abta.org/resources/spanish-language-publications/meduloblastoma.pdf>
11. NCI: Instituto Nacional del Cáncer. Bethesda NCI (2015) Actualización 20 Mayo 2015 Disponible en: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)
12. Pérez EM Búsqueda del Gen Supresor de Tumores implicado en el Meduloblastoma Universidad de Valencia 2008
13. Rivera LR, Niembro ZA, et. al. Meduloblastoma en Pediatría. Pronóstico y tratamiento en la actualidad. Gaceta Médica Mexico Vol. 143 No. 5 2007: 415 - 420
14. Martínez LM. Meduloblastoma pediátrico, revisión y puesta al día. Radiología. 2011; 53(2):134—145
15. José Manuel Muñoz-Tagle, José de la Cruz-Morales, Gerardo Sánchez-Rodríguez, Armando Guerrero-Guerrero, Juan Antonio Muñoz-Bellizzia, Justino Alejo-Hernández, Experiencia en el manejo de meduloblastomas en el servicio de neurocirugía pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, Arch Neurocien (Mex)Vol. 10, No. 3: 150-155, 2005
16. García AR, Guillen QA, Costa CJ. Meduloblastoma: una presentación infrecuente en la recurrencia local. Neurocirugía 2011; 22: 453 – 456
17. López BZ, Manzano PM, Andreu AC, et. al. Meduloblastoma en adultos: hallazgos en TC y RM, características histológicas y particularidades. SERAM Sevilla 2008
18. American Cancer Society (Internet) 2013 Disponible en: <http://www.cancer.org/>
19. Abder KL, Castillo MM, Flores MS, et. al. Valoración de variables subrogadas en Oncología. Ministerio de Ciencias y Evaluación Sevilla, España; 2009: 19
20. Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española en línea Disponible en: <http://lema.rae.es>

