



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Relación entre la supervivencia libre de progresión y el tratamiento con quimioterapia en pacientes adultos con meduloblastoma: estudio de cohorte retrospectiva a realizar en dos centros de referencia en México

TESIS

Que para obtener el título de

Oncólogo Médico

P R E S E N T A

Rodrigo Fernando Riera Sala

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Raúl Rogelio Trejo Rosales

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2019



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.

II.- Ubicación y contacto de colaboradores en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Raúl Rogelio Trejo Rosales. Médico adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: rexiboro@gmail.com (*Investigador principal*).
- Rodrigo Fernando Riera Sala. Médico Residente de Oncología Médica, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: rf_rs@hotmail.com. (*Investigador asociado*).
- *Samuel Rivera Rivera. Jefe de servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: samuelri13@yahoo.com (Investigador asociado).*
- *Celene Maritza Peña Campos. Médico Adscrito a Servicio de Radiología e Imagen. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 5545030612. Correo electrónico: maritza_pcampos@outlook.com. (Investigador asociado)*
- *Juan Carlos Silva Godínez. Médico adscrito a Cirugía Oncológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 5545030612. Correo electrónico: jcgodinez@hotmail.com. (Investigador asociado).*
- *María Fátima Chilaca Rosas. Médico adscrito al servicio de radiooncología. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: fatychro@hotmail.com, maria.chilaca@imss.gob.mx. (Investigador asociado).*
- *Fernando Aureliano Candanedo González. Médico adscrito al servicio de Patología. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: fa_candanedo@yahoo.com.mx (Investigador asociado).*

Dirección Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, CP 06720. Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensiones 22784.

Ubicación y contacto de colaboradores en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- *Bayron Alexander Sandoval Bonilla*. Médico adscrito al servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades “Dr Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 21516. Correo electrónico: bayronsandoval@gmail.com (*Investigador asociado*).
-
- Dirección Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, CP 06720. Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México.

III.- Abreviaturas

SNC: Sistema nervioso central.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

ECOG: Eastern Collaborative Oncology Group.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PTCH: Patched 1.

SHH: Sonic Hedgehog.

SMO: Smoothened.

WNT: Wingless

FRO: Frizzled.

TAM: Macrófagos asociados a tumor.

GFI1: Factor de crecimiento "independece 1".

ARN: Ácido ribonucleico.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

QT: Quimioterapia.

RT: Radioterapia

Gy: Gray

GH: Hormona de crecimiento.

CMNSXXI: Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RANO: Response Assesment in Neuro-Oncology

IV.- Resumen estructurado

Resumen estructurado

“Relación entre la supervivencia libre de progresión y el tratamiento con quimioterapia en pacientes adultos con meduloblastoma: estudio de cohorte retrospectiva a realizar en dos centros de referencia en México”

Investigador responsable: Raúl Rogelio Trejo Rosales (*Investigador principal*)

Investigadores asociados: Rodrigo Fernando Riera Sala. Médico Residente de Oncología Médica, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: rf_rs@hotmail.com. (*Investigador asociado*). Samuel Rivera Rivera. Jefe de servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: samuelri13@yahoo.com (*Investigador asociado*). Celene Maritza Peña Campos. Médico Adscrito a Servicio de Radiología e Imagen. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 5545030612. Correo electrónico: maritza_pcampos@outlook.com. (*Investigador asociado*) Juan Carlos Silva Godínez. Médico adscrito a Cirugía Oncológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 5545030612. Correo electrónico: jcgodinez@hotmail.com. (*Investigador asociado*). María Fátima Chilaca Rosas. Médico adscrito al servicio de radiooncología. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: fatychro@hotmail.com. (*Investigador asociado*). Fernando Aureliano Candanedo González. Médico adscrito al servicio de Patología. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 22784. Correo electrónico: fa_candanedo@yahoo.com.mx (*Investigador asociado*). Bayron Alexander Sandoval Bonilla. Médico adscrito al servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades “Dr Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Contacto: 56276900 ext 21516. Correo electrónico: bayronsandoval@gmail.com (*Investigador asociado*).

Número de centros participantes: 2

Nombre de los centros participantes: Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda", Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Número de pacientes que cada centro incluirá: Se trata de una cohorte retrospectiva. No se tiene un estimado preciso. Se estiman aproximadamente 60 pacientes en el periodo de tiempo referido

Tamaño de la muestra global: No estimado

Marco teórico.

Los meduloblastomas son tumores cerebrales embionarios, formados por células neuroectodérmicas no diferenciadas. Constituyen la segunda neoplasia maligna primaria del sistema nervioso central (SNC) en orden de frecuencia en pacientes pediátricos, correspondiendo 15-25% de todas las neoplasias pediátricas y una de las principales causas de muerte por cáncer en esta población, pero en la población adulta su prevalencia es solo 1-3%.

El tratamiento actual en adultos es similar al de población pediátrica, incluye cirugía, radiación cráneo-espinal y radioterapia, con una supervivencia global a 5 años de 70%; sin embargo los supervivientes sufren múltiples secuelas, incluyendo convulsiones, déficit cognitivo y mayor susceptibilidad a desarrollar otras neoplasias.

El meduloblastoma es poco frecuente en adultos, y no hay estudios aleatorizados en los que basar las recomendaciones de tratamiento, en particular con respecto al papel de la quimioterapia.

La terapia preferida se basa en la experiencia más amplia en niños, utilizando una combinación de resección máxima segura, RT craneoespinal con dosis diferente en respecto al tipo de riesgo en que se clasifique el paciente y con incremento a fosa posterior como lecho tumoral con dosis total de 54-59 Gy. en relación a los órganos circundantes, además de quimioterapia multiagente.

El valor agregado de la quimioterapia en los adultos de riesgo promedio es menos claro que en los niños, tanto porque la toxicidad de la quimioterapia es considerablemente mayor en los adultos y porque hay menos urgencia de reducir la dosis total de radiación en el sistema nervioso maduro en desarrollo.

La decisión de ofrecer tratamiento a los pacientes adultos con meduloblastoma es un reto a nivel mundial por la poca información publicada que existe en este escenario.

Objetivo primario

Evaluar la supervivencia libre de progresión medida en meses a partir de la fecha de inicio de tratamiento hasta la progresión clínica, radiológica o muerte por cualquier causa, en

pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia, medida por criterios RECIST 1.1 en los pacientes seleccionados.

Objetivos secundarios

- 1.- Evaluar la toxicidad asociada con los diferentes esquemas y modalidades de tratamiento con radioterapia y quimioterapia por criterios CTCAE.
- 2.- Evaluar la supervivencia global medida en meses a partir de la fecha de inicio de tratamiento hasta la muerte documentada del paciente o fecha de última nota si existe pérdida del seguimiento del mismo, con los diferentes esquemas y modalidades de tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

Pacientes, material y método.

Se trata de un estudio cohorte retrospectiva, a realizar en dos hospitales de concentración en México, para comparar las medias en tasa de respuesta objetiva en pacientes adultos con diagnóstico de meduloblastoma tratados con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia y evaluar el beneficio de ésta última.

Tamaño de la muestra

Se incluirán todos los pacientes atendidos en el periodo de tiempo que comprende de Enero del año 2000 a Diciembre 2018 en los dos centros, por lo que no se requiere calculo de tamaño de muestra.

Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de meduloblastoma por histología que recibieron tratamiento con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI o en el Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional SXXI.

Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años al momento de diagnóstico. Pacientes sin confirmación histológica de meduloblastoma. Pacientes con confirmación histológica de meduloblastoma que no recibieron tratamiento con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia.

Descripción general del estudio

Se solicitará la revisión y aprobación del estudio por el Comité Nacional de Investigación por parte de los investigadores del IMSS. Ésta descripción general del estudio será atendida por los investigadores de ambos centros oncológicos. Se realizará una búsqueda de los casos de

pacientes con meduloblastoma que recibieron tratamiento con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, atendidos en el periodo de Enero de 2000 a Diciembre de 2018 en el archivo clínico físico y electrónico.

Evaluación de la respuesta a tratamiento.

Se revisarán los estudios de tomografía basal y de control posterior al inicio de tratamiento. La tomografía basal será la que documente la progresión o recurrencia de la enfermedad. Se utilizarán los criterios de evaluación RECIST 1.1.

Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva con porcentajes y frecuencias para describir la distribución las características clínicas de los pacientes y el tratamiento recibido. Se realizará prueba de normalidad para determinar el tipo de distribución de datos. El análisis univariado de las variables continuas se describirán de acuerdo con su distribución (promedio +/- desviación estándar, mediana y percentiles), las variables cualitativas se expresarán como frecuencias y porcentajes. Se realizará posteriormente una comparación entre las medias de las tasas de respuesta entre los grupos de pacientes tratados con con la prueba de Chi cuadrada. Se considerará estadísticamente significativo un nivel de confianza del 95% con un valor $p < 0.05$. Para el análisis se utilizará el software SPSS versión 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Aspectos éticos

Al tratarse de un estudio retrospectivo descriptivo, los riesgos del estudio son inexistentes. La información recabada del archivo clínico estará resguardada por el Dr Rogelio Trejo Rosales. En ningún momento se divulgará el nombre de los pacientes. Sólo el equipo de investigación tendrá acceso a la información clínica y de patología así como a los resultados del estudio. Toda la información será tratada con la confidencialidad necesaria de acuerdo a los principios de bioética vigentes consignados en la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio se solicitará que se exente del requisito del consentimiento informado al presente estudio.

Recursos financieros

Será necesario únicamente equipo de computo para descargar la información de las hojas de recolección de datos, equipo con el que ya se cuenta. No se solicitará financiamiento puesto que no son necesarios recursos materiales adicionales.

Experiencia del grupo

El Dr. Raúl. Rogelio Trejo Rosales, quien es Neumólogo Oncólogo y quien ha participado activamente en diferentes protocolos retrospectivos y prospectivos. El Dr. Rodrigo Fernando Riera Sala, quien es residente de último año en la sub-especialidad de Oncología

Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI. El Dr. Samuel Rivera Rivera, quien es oncólogo médico y jefe de servicio de Oncología Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ex presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, ha participado activamente en diferentes protocolos dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social y fuera del mismo. La Dra. María Fátima Chilaca Rosas es médico Radiooncólogo, adscrita al servicio de Radiooncología pediátrica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con amplia experiencia en el manejo de pacientes pediátricos y jóvenes adultos, además, cuenta con participaciones en proyectos de investigación y asesoría en protocolos de tesis de especialidad médica. El Dr. Juan Carlos Silva Godínez es cirujano oncólogo, adscrito al servicio de Cirugía Oncológica, con mayor experiencia en el área de sarcomas, cuenta con maestría en ciencias médicas y ha contribuido en el desarrollo y análisis estadístico de diferentes proyectos de investigación. La Dra. Celene Maritza Peña Campos es médico radiólogo, adscrita al servicio de Imagenología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con participación activa en diferentes protocolos de investigación en desarrollo. El Dr. Fernando Aureliano Candanedo González es médico patólogo, adscrito al servicio de Patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con participación activa en diferentes protocolos de investigación en desarrollo. El Dr. Bayron Sandoval Bonilla es médico neurocirujano, adscrito al servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con amplia experiencia en el tratamiento quirúrgico de tumores de la fosa posterior.

Índice

I.- Portada.

II.- Ubicación y contacto de colaboradores en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI y del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

III.- Abreviaturas.

IV.- Resumen

1.- Marco teórico	13
1.1.- Introducción	13
1.2.- Aspectos generales	13
1.3.- Clasificación molecular	14
1.3.1.- Vía SHH	14
1.3.2.- Vía WNT	15
1.3.3.- Grupo 3	15
1.3.4.- Grupo 4	15
1.4.- Microambiente tumoral y macrófagos asociados a tumor	16
1.5.- Cuadro clínico	16
1.6.- Tratamiento	17
1.6.1.- Intensidad de tratamiento	17
1.6.2.- Complicaciones del tratamiento	23
1.6.3.- Evaluación de la respuesta al tratamiento	24
2.- Justificación	25
3.- Planteamiento del problema	25

4.- Pregunta de investigación	26
5.- Objetivos	27
5.1.- Objetivo primario	27
5.2.- Objetivos secundarios	27
6.- Hipótesis.	27
7.- Material y métodos	27
7.1.- Diseño del estudio	27
7.2.- Lugar de desarrollo	27
7.3.- Duración del estudio	28
7.4.- Fuente de información	28
7.5.- Tamaño de la muestra	28
7.6.- Criterios de selección de pacientes	29
7.6.1.- Criterios de inclusión	29
7.6.2.- Criterios de exclusión	29
7.6.3.- Criterios de eliminación	30
7.7.- Definición operacional de variables	30
7.8.- Procedimientos	35
7.8.1.- Evaluación de la respuesta por criterios RECIST 1.1	37
7.8.2.- Análisis estadístico	38
7.9.- Instrumento de recolección de datos	39
7.10.- Aspectos éticos	39
7.10.1.- Aspectos de bioseguridad	39

7.10.2.- Riesgos del estudio	39
7.10.3.- Beneficios	39
7.10.4.- Balance riesgo-beneficio	40
7.10.5.- Consentimiento informado	40
7.10.6.- Selección de pacientes	40
7.10.7.- Conflictos de interés	40
7.11.- Recursos y factibilidad del estudio	40
8.- Resultados	42
9.- Discusión	43
10.- Referencias	45
Anexo 1	50
Anexo 2	52
Anexo 3	53
Anexo 4	53
Anexo 5	54

1.- Marco teórico

1.1.- Introducción

Los meduloblastomas son tumores cerebrales embrionarios, formados por células neuroectodérmicas no diferenciadas **(1)**. Constituyen la neoplasia maligna primaria del sistema nervioso central (SNC) más frecuente en pacientes pediátricos, correspondiendo 15-25% de todas las neoplasias pediátricas y una de las principales causas de muerte por cáncer en esta población. **(2, 3)**

El tratamiento actual incluye cirugía, quimioterapia y radiación cráneo-espinal, con una supervivencia global a 5 años de 70%; sin embargo los supervivientes sufren múltiples secuelas, incluyendo convulsiones, déficit cognitivo y mayor susceptibilidad a desarrollar otras neoplasias. **(4)**

No se conoce el origen exacto de estos tumores, sin embargo se ha sugerido que provienen de la capa granular externa del cerebelo, que se forma durante la embriogénesis por migración indiferenciada de células del techo del cuarto ventrículo a la superficie de la corteza cerebral. Las alteraciones del cromosoma 17 se asocian hasta en un 50% de los casos. **(1, 5)**.

Se localizan a edad temprana principalmente el vermis del cerebelo (hasta 75%) y sobresalen en el cuarto ventrículo. En pacientes adultos suelen asentar los hemisferios cerebelosos, en área supratentorial y médula espinal. **(1, 2, 5)**

1.2.- Aspectos generales

Los meduloblastomas son considerados altamente malignos, corresponden al grado IV de acuerdo a la OMS. De acuerdo a la clasificación del año 2000, histológicamente se clasificaban en tipo clásico (el más frecuente), desmoplásico y el tipo anaplásico o de células grandes. La variante desmoplásica se caracteriza por presentar abundante colágeno y reticulina, mismo que constituye del 5-25% de los meduloblastomas. El meduloblastoma clásico afecta a 1:150,000 niños con una incidencia a los 5 años de edad, comprendiendo 2/3 de los casos. Se encuentra compuesto de densos paquetes de células redondas a ovaladas, homogéneas, de núcleos hipercromáticos y escaso citoplasma. Las rosetas neuroblásticas son típicas pero no constantes en este tipo de tumores. La clasificación de la OMS propuesta en 2007 los reclasificó de la siguiente manera: clásico, desmoplásico, nodular, con nodulación extensiva, atípico y de células grandes, haciendo énfasis en el patrón desmoplásico con formaciones nodulares estromales y con excesivas formaciones nodulares, correspondiendo a todos un grado histológico IV. En esta clasificación se considera anaplasia y la formación de nódulos como signos de mal pronóstico. **(1, 2, 3, 5, 6, 7, 8)**

Los meduloblastomas en los niños responden clínicamente diferente a los adultos. En los niños se observa la formación de rosetas de Homer-Wright, polimorfismo y diferenciación neuronal, por lo que se considera con diferente fenotipo a los meduloblastomas de los niños en relación a los adultos. Rodríguez J. et al estudiaron 74 casos de meduloblastomas en adultos de los cuáles 67 casos presentaban nódulos con anaplasia. Los pacientes de sexo masculino presentaron una recurrencia a 10 años del 40% y una sobrevida de 38%. En este estudio se encontró que la anaplasia fue un factor independiente de recurrencia y sobrevida. Con el fin de identificar marcadores histológicos importantes se ha estudiado desde los grados de necrosis, hemorragia, infiltración, anaplasia, pleomorfismo celular, figuras de mitosis, patrón fibrilar, desmoplasia, modularidad y los índices de proliferación celular. **(9, 10, 11, 12, 13).**

1.3.-Clasificación molecular

De mayor importancia en la actualidad, la clasificación molecular ha adquirido utilidad pronóstica y predictiva. A través del uso de estudios de expresión génica se ha generado una nueva aproximación a la clasificación del meduloblastoma. Se entiende al meduloblastoma como una patología heterogénea por presentar diferentes subtipos con características clínicas y moleculares diferentes. Estos subgrupos moleculares son: Sonic Hedgehog (SHH), Wingless (WNT), grupo 3 y grupo 4. Estos subgrupos tienen histopatologías tumorales, características genéticas, comportamiento y desenlaces clínicos diferentes para los pacientes, lo que ha permitido un mayor entendimiento de este grupo de patologías y del direccionamiento de la terapia. Aunque recientemente se han desarrollado grupos de riesgo en acuerdo a la clasificación molecular extrapolada de lo encontrado en la patología en niños. **(14).**

1.3.1.-Vía SHH

En la vía del SHH los progenitores de células granulares pueden ser estimulados a proliferar por las células de Purkinje cerebelosas en un proceso mediado por la proteína Sonic Hedgehog. La señalización hiperactiva por la proteína SHH parece tener un efecto proliferativo sobre estas células. La SHH es una proteína que se adhiere al receptor transmembrana PATCHED1 (PTCH1). En ausencia de la SHH, el receptor se adhiere a otra proteína, "smoothed" (SMO) e inhibe así la sobreexpresión de factores de transcripción que llevan a la proliferación celular. Cuando la proteína SHH se une al receptor PTCH1 se reversa esta inhibición, llevando a la activación de los factores de transcripción mencionados. Estudios sugieren que los meduloblastomas originados por alteraciones en la vía SHH surgen de los precursores neuronales de la capa granular externa o del núcleo coclear. Las alteraciones de la vía del SHH están presentes en aproximadamente el 30% de

los meduloblastomas (**cuadro 1**). Tiene un pronóstico intermedio con tasas de supervivencia de 60-80% y distribución de género 1:1 (**14, 15, 16, 17**).

1.3.2.-Vía WNT

En la vía del WNT, la proteína wingless (WNT) es una proteína extracelular cuya señalización es importante en la regulación del crecimiento y diferenciación. La proteína wingless (WNT) se adhiere a su receptor, Frizzled (FRZ), cuya interacción desestabiliza un complejo multiproteico que permite a la beta-catenina entrar al núcleo celular para funcionar como un factor de transcripción, promoviendo así el crecimiento y la proliferación celular. Las mutaciones en la señalización del WNT se han identificado en pacientes con síndrome de Turcot y en aproximadamente 10% de los pacientes con meduloblastomas esporádicos, haciéndolo el menos común de los subgrupos. (**cuadro 1**) Tiene una distribución de género 1:1. Se han encontrado mutaciones en el complejo multiproteico (APC/GSK-3beta/AXIN) y en la beta-catenina en el 5-10% de los meduloblastomas. (**18**) Los tumores con alteraciones en esta vía son vistos en niños y adultos, raramente en lactantes. No suelen hacer metástasis y están asociados con el pronóstico más favorable con una supervivencia a 4 años del 95%. (**16**) Típicamente tienen la histología clásica del meduloblastoma aunque se han reportados casos de histología de células grandes/anaplásico, manteniendo el buen pronóstico del subgrupo WNT. (**19**) Los meduloblastomas del subgrupo WNT parecen surgir de los progenitores del labio rómbico inferior del tallo cerebral. (**20**)

1.3.3.-Grupo 3

En el grupo 3, la amplificación de alto nivel del protooncogen MYC es característico y casi todos los casos muestran expresión aberrante. Los tumores del grupo 3 también se caracterizan por altos niveles de inestabilidad genómica. En aproximadamente un tercio de los tumores del grupo 3 se han descrito reorganizaciones genómicas somáticas que llevan a la activación del factor de crecimiento “independece 1” (GFI1) o de los protooncogenes GFI1b. Los tumores del grupo 3 responden por aproximadamente 25% de los meduloblastomas esporádicos (**cuadro 1**) y se presentan principalmente en niños pequeños y son más comunes en el sexo masculino (2:1). (**20**) Tienen el peor pronóstico de los cuatro subtipos, con una probabilidad alta de metástasis al momento del diagnóstico, con una supervivencia a largo plazo del 50% a pesar de instaurar una terapia agresiva. (**21**) La mayoría muestra la histología clásica, aunque también en menor medida la variante de células grandes/anaplásica. Los meduloblastomas de este grupo parecen originarse de los precursores neuronales de la capa granular externa de la región subventricular (**17, 22**)

1.3.4.-Grupo 4

Los tumores del grupo 4, son los más comunes (35%) (**cuadro 1**), pero los menos entendidos de todos. Tienen un pronóstico intermedio, similar al SHH y una predilección por el sexo masculino (3:1). Usualmente tienen una histología clásica. En este tipo de tumores se ha identificado la amplificación de proto-oncogenes tales como el MYCN y el CDK6. Una proporción pequeña de tumores del grupo 4 tiene activación del GFI1 o GFI1B debido a variantes estructurales, como ocurre en los tumores del grupo 3. La presencia del isocromosoma 17q en el 66% de los pacientes hace de este uno de los hallazgos moleculares más característicos del grupo 4. No se han identificado células originarias de este tipo de meduloblastoma. **(17)**

Vía	Frecuencia	Pronóstico
SHH	30%	Intermedio
WNT	10%	Favorable
Grupo 3	25%	Desfavorable
Grupo 4	35%	Intermedio

Cuadro 1. Frecuencia y pronóstico de los subtipos moleculares.

1.4.-Microambiente tumoral y macrófagos asociados a tumor

El rol que juega el microambiente tumoral en promover el crecimiento tumoral ha ganado terreno en los últimos años. Los macrófagos asociados a tumor (TAMs por sus siglas en inglés) son un componente fundamental del microambiente tumoral, contribuyendo a la evasión de la respuesta inmune, suprimiendo la actividad de los linfocitos T y promoviendo la angiogénesis. La importancia que tienen en el crecimiento tumoral continua siendo un tema controversial. Mientras que en cáncer gástrico, colorrectal y melanoma han demostrado efectos antitumorales, sin embargo, en mama, próstata y riñón se han identificado efectos pro-tumorales. Se han identificado TAMs en todos los subgrupos de meduloblastoma, sin embargo, el subgrupo SHH presenta el mayor número de TAMs. Actualmente no existe evidencia del rol que juegan en esta patología. **(23, 24, 25).**

1.5.-Cuadro clínico

Los pacientes con meduloblastoma presentan una combinación de signos y síntomas de hipertensión intracraneal y disfunción cerebelosa que evolucionan en un periodo de semanas a meses. Los síntomas incluyen cefaleas diurnas o nocturnas, náusea, vómito y alteración del estado de consciencia. Los tumores de la línea media pueden producir marcha atáxica o inestabilidad truncal, mientras los tumores en los hemisferios cerebelosos más probablemente causan incoordinación motora de las extremidades y temblor de intención.

El mareo y la diplopía son síntomas comunes que pueden ser causados por compromiso del tallo cerebral o compromiso de los pares craneales. **(17)**

1.6.-Tratamiento

El meduloblastoma es poco frecuente en adultos, y no hay estudios aleatorizados en los que basar las recomendaciones de tratamiento, en particular con respecto al papel de la quimioterapia.

La radioterapia ha mejorado considerablemente el pronóstico de pacientes con meduloblastomas en los últimos 40 años, empleándose de manera estándar después de la cirugía, con disminución de su recidiva y aumento de la supervivencia tanto en niños como adultos, utilizando actualmente sistemas de planificación del tratamiento conformado y con técnicas avanzadas con el objetivo de respetar los órganos circundantes no afectados por la enfermedad y el parénquima cerebral sano. La clasificación de riesgo es importante debido a que modificará la dosis de la primera fase cráneo-espinal que intervendrá en la toxicidad. **(11).**

La terapia preferida se basa en la experiencia más amplia en niños, utilizando una combinación de resección máxima segura, RT cráneo espinal con refuerzo de fosa posterior y quimioterapia multiagente. La mayoría, pero no todos, de los estudios retrospectivos en adultos sugieren que la quimioterapia adyuvante se asocia con una mejor supervivencia en comparación con los esquemas de radioterapia sola, incluso después de ajustar los posibles factores de confusión **(11, 26, 27, 28, 29)**

1.6.1.-Intensidad de tratamiento

Actualmente la intensidad del tratamiento de los meduloblastomas se realiza con base en la edad de presentación, resecabilidad, la presencia de metástasis y el estado funcional del paciente. **(14).** La resección quirúrgica es el componente pilar del tratamiento de estos tumores en los adultos. Diferentes esquemas de quimioterapia han sido utilizados en pacientes pediátricos previo o posterior a la radioterapia en el contexto adyuvante, obteniéndose buenos resultados con el uso de vincristina (un alcaloide de la vinca con función citostática mediada por la inhibición de la polimerización de los microtúbulos), cisplatino (un agente platinado que inhibe la síntesis del ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas de ADN, además de inhibir la síntesis de proteínas y ARN, con funciones inmunosupresoras y radiosensibilizantes), ciclofosfamida (mostaza nitrogenada perteneciente a la familia de los agentes alquilantes con función citostática que genera puentes que impiden la duplicación del ADN) y lomustina (agente alquilante perteneciente al grupo de las nitrosoureas que adhiere grupos alquilo a las bases de ADN). **(30, 31, 32)**

En la población pediátrica, la quimioterapia adyuvante ha demostrado con un nivel de evidencia grado 1 un aumento de la supervivencia cuando se administra en conjunta con cirugía y radioterapia. **(cuadro 3)** En adultos, su papel no está totalmente definido, observando, en algunos retrospectivos, índices de supervivencia a los 5 años que varían entre el 26% y 83%, independientemente de su uso como adyuvancia. **(33, 34)** Aún así, por extrapolación de la población pediátrica, actualmente se ha incrementado su uso en las series de pacientes adultos publicadas, recomendándose en especial en aquellos casos con resecciones tumorales incompletas, estadíos de Chang > T3a y diseminación a través del LCR. **(11)** Existe una heterogeneidad de protocolos en la literatura, sin embargo se suele incluir cisplatino, etopósido y ciclofosfamida en las diferentes modalidades de tratamiento.

No se ha obtenido información suficiente acerca de la mejor secuencia de tratamiento en adultos. El tratamiento de inducción previo a RT con el objetivo de obtener mayor control de la enfermedad con RT, conociendo que el retraso del tratamiento con radiación supone la progresión de la enfermedad e inclusive un decremento en la supervivencia global hasta un 20%, aunque con la desventaja de una mayor toxicidad hematológica observada durante la radiación. **(35)** Existe un caso similar en cuanto si el tratamiento concomitante pudiera ser superior a la modalidad adyuvante, buscando en el primer caso mayor tasa de respuesta y control local de la enfermedad pero a expensas de mayor toxicidad hematológica y condicionando la culminación del tratamiento posterior. No se cuentan con datos maduros que proporcionen información categórica acerca del impacto de las modalidades de estas tres modalidades (inducción, concomitancia y adyuvancia) en la supervivencia libre de progresión y global en la población adulta. **(36)**

Regímenes de quimioterapia		
Régimen	Fármacos	Dosis
A Día 0 Día 1 Día 1, 7, 14	Lomustina Cisplatino Vincristina	75mg/m ² vía oral 75 mg/m ² IV 1.5mg/m ² máximo 2 mg bolo IV
B Día 0 Día 1, 7, 14 Día 21, 22	Cisplatino Vincristina Ciclofosfamida	75mg/m ² IV 1.5mg/m ² ; máximo 2 mg en bolo IV 1,000mg/m ² IV

Cuadro 2. Regímenes de quimioterapia para el tratamiento de meduloblastoma.

El valor agregado de la quimioterapia en los adultos de riesgo promedio es menos claro que en los niños, tanto porque la toxicidad de la quimioterapia es considerablemente mayor en los adultos y porque hay menos urgencia de reducir la dosis total de radiación en el sistema nervioso maduro en desarrollo. Por lo tanto, las decisiones de tratamiento en adultos deben ser individualizadas, equilibrando los beneficios potenciales aún no probados de la quimioterapia en la supervivencia a largo plazo frente a los riesgos de toxicidad, que probablemente sean mayores en pacientes mayores y en aquellos con un estado funcional deficiente o comorbilidades médicas múltiples.

Al igual que los niños, los adultos generalmente se estratifican en grupos de riesgo según la extensión de la resección quirúrgica y la presencia o ausencia de enfermedad diseminada o metastásica. Varios estudios prospectivos ilustran los resultados del tratamiento multimodal en adultos según el grupo de riesgo:

En un estudio de fase II que reclutó a 95 adultos (> 18 años) durante un período de 20 años, los 30 pacientes de bajo riesgo (sin enfermedad residual después de la resección quirúrgica) fueron tratados con RT craneoespinal (36 Gy) seguida de una RT impulso al sitio del tumor (18.8 Gy para un total de 54.8 Gy). **(11)**

Los pacientes de alto riesgo (enfermedad residual después de la cirugía o metástasis a distancia) recibieron dos ciclos de quimioterapia de combinación (cisplatino, etopósido, ciclofosfamida.) seguido por el mismo régimen de RT. Aquellos con metástasis luego recibieron quimioterapia de mantenimiento. Para los pacientes de bajo riesgo, la supervivencia libre de progresión a 10 años y las tasas de supervivencia en general fueron del 46% y el 65%, respectivamente. Para aquellos con enfermedad de alto riesgo, las tasas de supervivencia general y libre de progresión a 10 años fueron de 36% y 45%, respectivamente.

En un estudio multicéntrico observacional prospectivo que incluyó a 70 adultos (≥ 21 años) con meduloblastoma no metastásico, el tratamiento consistió en la resección máxima segura y la RT craneoespinal con refuerzo de la fosa posterior en todos los pacientes. **(37)**

49 de los 70 pacientes que recibieron vincristina semanalmente durante la RT, seguidos de hasta ocho ciclos de quimioterapia de mantenimiento (cisplatino, lomustina, vincristina). Con una mediana de seguimiento de 44 meses, las tasas de supervivencia general y libre de eventos de cuatro años fueron de 68% y 89%, respectivamente. En un análisis multivariado, los factores asociados con un peor resultado incluyeron la presencia de tumor residual después de la cirugía y la ubicación del tumor lateral; la utilización de quimioterapia no afectó la supervivencia, aunque la asignación de tratamiento no fue aleatoria y la quimioterapia fue el enfoque recomendado en todos los pacientes.

Factores de mal pronóstico
Metástasis a distancia
Enfermedad irreseccable
Síndrome cerebeloso como manifestación inicial
Enfermedad residual >1.5cm ²
Chang > T3a (anexo 1)
Variante histológica células grandes / anaplásico
ECOG >2
Retraso excesivo en el inicio de tratamiento
Etapificación incompleta
Subgrupo molecular: Grupo 3
Epilepsia refractaria

Cuadro 3. Factores de mal pronóstico en meduloblastoma.

Cuando se usan regímenes de poliquimioterapia junto con la RT en adultos, se requieren modificaciones de la dosis en casi todos los pacientes, y los pacientes mayores tienen un mayor riesgo de toxicidad. En un ensayo prospectivo de un solo brazo de RT craneoespinal con vincristina concomitante seguida de hasta ocho ciclos de cisplatino, lomustina y vincristina, el tratamiento se terminó o se redujo la dosis debido a los efectos secundarios en casi el 60% de los pacientes al alcanzar el cuarto ciclo de tratamiento. **(38)**

Estudio	N	Mediana de edad en años	Régimen de quimioterapia adyuvante	Dosis de radiación	Resultados
Rao 2014	363	No reportada	Régimen A: Día 0= lomustina 75mg/m ² , cisplatino 75mg/m ² , día 0, 7, 14= vincristina (1.5mg/m ²) Régimen B: día 0= cisplatino (75mg/m ²), día 0, 7, 14= vincristina 1.5mg/m ²). Día 21-22=ciclofosfamida 1g/m ²	Cráneo-espinal: 2,340 cGy. Boost a fosa posterior 3,240 cGy. Total 5,580 cGy 180 cGy / día	Supervivencia libre de eventos (SLE) a 8 años = 78.2%. Supervivencia global (SG) a 8 años = 83.9%.
Friedrich 2013	70	28.5	Lomustina oral (75mg/m ²) + vincristina (1.5mg/m ²) + cisplatino (70mg/m ²)	Cráneo-espinal: 35.2 Gy. Boost a fosa posterior: 55.2 Gy.	SLE a 4 años = 68 ± 7% SG a 4 años = 89 ± 5%.
Silvani 2012	28	27	Cisplatino (45mg/m ² día 1-3) + etopósido (120 mg/m ²) días 1-3.	Cráneo-espinal: 36 Gy, boost a fosa posterior: 53.2-60 Gy	SG a 5 años = 80%. SG a 10 años = 55.8%

					Supervivencia libre de progresión (SLP) = 57.6%.
Ang 2008	25	30	Lomustina + vincristina + prednisona. Cisplatino + vincristina alternando con ciclofosfamida + vincristina	Cráneo-espinal: 23.4-28.8 Gy ó 35-39.6 Gy. Boost a fosa posterior: 10-14 Gy	SG a 5 años = 78%. SG a 10 años = 30%. Sin beneficio en tratamiento adyuvante con quimioterapia
Ertas 2008	29	No reportada	Procarbazona + lomustina + vincristina	Holocraneana: 40 Gy, espinal: 36 Gy, boost a fosa posterior: 10-14 Gy	SG 59.8 meses vs 41.4 meses (QT vs no QT).
Brandes 2007	36	26	N=10 riesgo estándar: RT sólo. N= 26 alto riesgo: RT + QT. (mostaza nitrogenada + vincristina + procarbazona) ó (cisplatino + etopósido + ciclofosfamida)	Cráneo-espinal: 36 Gy. Boost a fosa posterior: 18.8 Gy	SG a 5 años: 80% en riesgo estándar vs SG a 5 años 73% en riesgo alto.
Padovani 2007	253	29	N=146: regímenes heterogéneos en un día. N= 107: Carboplatino + etopósido	Cerebro: 35 Gy. Espinal: 35 Gy. Boost a fosa posterior: 54 Gy	SG a 5 años: 71% vs 73% (QT vs no QT).
Herrlinger 2005	34	24.5	Regímenes heterogéneos	RT cerebro: 35 Gy, Espinal: 35.5 Gy. Boost fosa posterior 55 Gy.	SG a 5 años 84% vs 75% (QT vs no QT). SG a 10 años 84 vs 41% (QT vs no QT)
Abacioglu 2002	30	27	Diferentes combinaciones de procarbazona + lomustina + vincristina	RT cerebro: 40 Gy, espinal: 36 Gy, boost a fosa posterior: 54 Gy	SG a 5 años = 65%, SG a 8 años = 51%. SLP a 5 años = 69% vs 60% (QT vs no QT)
Chan 2000	32	25.5	Diferentes regímenes basados en cisplatino, vincristina, ciclofosfamida y etopósido	Cráneo-espinal: 36 Gy, boost a fosa posterior: 55 Gy	SG a 5 años = 83%. SG a 8 años = 45%.
Carrie 1994	156	28	Diferentes regímenes que combinaron vincristina, lomustina, cisplatino, citarabina, ifosfamida.	RT cerebro: 35 Gy. RT espinal: 35 Gy. Boost a fosa posterior: 55 Gy.	SG a 5 años = 66% vs 57% (QT vs no QT)

Cuadro 4. Principales estudios que incluyeron tratamiento con quimioterapia adyuvante en adultos con meduloblastoma. (39).

No existen datos prospectivos disponibles para establecer el mejor tratamiento en los casos de recidiva tumoral, sin embargo se debe considerar preferiblemente la opción quirúrgica, en especial en casos con recidivas locales. Está descrito el uso de distintos quimioterápicos, incluyendo vincristina, lomustina o temozolamida. **(40, 41)**

Modalidad	Recomendado	Ventajas	Desventajas
Concomitancia + adyuvancia	Alto riesgo	Mayor tasa de control local con impacto en supervivencia global y libre de recurrencia/progresión reportada.	Mayor toxicidad hematológica, pobre tolerancia reportada en la población adulta.
Adyuvancia	Riesgo estándar/alto	Mayor tolerancia al tratamiento en pacientes seleccionados y disminución del riesgo de recurrencia / progresión	Los regímenes recomendados en este escenario son con poliquimioterapia y en caso de pobre tolerancia, el pronóstico suele ser malo.

Cuadro 5. Ventajas y desventajas de las diferentes modalidades de tratamiento con quimioterapia y radioterapia

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su versión 1.2019 recomiendan la elección del tratamiento postquirúrgico en la población adulta de acuerdo a los hallazgos en estudios de imagen, el análisis molecular y la identificación de factores pronósticos. Los pacientes con riesgo estándar de recurrencia (sin evidencia de metástasis, enfermedad residual <1.5cm², histologías clásica o desmoplásica), pueden recibir RT en dosis estándar o concomitancia RT craneoespinal a dosis reducida con vincristina semanal y posteriormente quimioterapia adyuvante, ambas con grado de recomendación 2A. **(Cuadro 4)** En el caso de pacientes con alto riesgo de recurrencia (irreseccable, tumor residual >1.5cm², enfermedad metastásica o diseminada fuera del neuroeje, variedad células grandes/anaplásica), el tratamiento concomitante es la recomendación otorgada

con nivel de evidencia 2A, sin embargo resalta la alta probabilidad que existe de omitir la vincristina semanal durante la concomitancia por la pobre tolerancia a este régimen en la población adulta. **(42)**

1.6.2.-Complicaciones del tratamiento

Aunque los efectos tardíos del tratamiento en la calidad de vida a menudo se atribuyen a la irradiación craneoespinal (RT), la quimioterapia tiene un papel importante en el incremento de los efectos adversos de la RT. **(43)**

Síndrome de la fosa posterior: También llamado mutismo cerebeloso, es una complicación postoperatoria distintiva que es causada por una lesión en el vermis cerebeloso o núcleos dentados. Esta complicación se caracteriza por un deterioro en la producción del lenguaje en asociación con la labilidad emocional. **(44)** Los individuos más gravemente afectados también tienen diversos grados de falta de atención o dificultad para iniciar el movimiento. Otros síntomas neurológicos postoperatorios asociados incluyen parálisis de nervios craneales o incontinencia intestinal y vesical **(45)**.

El síndrome de la fosa posterior puede aparecer uno o dos días después de la cirugía. Los síntomas con frecuencia mejoran en el transcurso de semanas a meses, aunque algunos pacientes pueden no recuperar completamente las habilidades del lenguaje durante meses o años.

Deterioro neurocognitivo: Se observa con frecuencia después de un tratamiento multimodal para el meduloblastoma, especialmente en niños pequeños. **(46)**. Los factores de riesgo para una mayor severidad de los déficits a largo plazo incluyen una edad más joven, una enfermedad de alto riesgo y una dosis de radiación **(47)**. Se recomiendan exámenes neuropsicológicos en todos los sobrevivientes de meduloblastoma para ayudar con la evaluación de las necesidades y monitorear los cambios a lo largo del tiempo.

Pérdida auditiva: La ototoxicidad es un riesgo importante dadas las dosis de RT que se usan en los protocolos de meduloblastoma, y pudiera existir una toxicidad sinérgica entre la RT y la quimioterapia con cisplatino. Aproximadamente el 40-60% de los sobrevivientes a largo plazo de meduloblastoma presenta disfunción auditiva. El uso de protones y las técnicas de RT de intensidad modulada para reducir la dosis a las estructuras óticas se pueden asociar con tasas más bajas de pérdida auditiva significativa. En raras ocasiones, se ha informado una pérdida auditiva neurosensorial y ataxia lentamente progresiva, que se desarrolla años después del tratamiento. En algunos casos, se ha encontrado que esto ocurre en asociación con un borde hipointenso de hierro que recubre la superficie del cerebelo y el tronco encefálico y se ha llamado siderosis superficial. **(48)**

Baja estatura: Descrita en la población pediátrica exclusivamente, la RT craneoespinal puede causar una disminución del crecimiento del esqueleto, lo que resulta en una

disminución significativa de la estatura adulta. Este efecto parece estar mediado por niveles disminuidos de hormona de crecimiento (GH) y puede evitarse parcialmente con dosis reducidas de radiación o el uso de protones RT. **(49)**

Debido a las altas tasas de disfunción endocrina observadas en pacientes pediátricos sobrevivientes de meduloblastoma, se recomienda una evaluación endocrina de referencia dentro de un año de completar la terapia y un análisis de sangre anual para detectar hipotiroidismo, deficiencia de GH e insuficiencia suprarrenal, en la población adulta.

Enfermedad cerebrovascular: Incluyendo la enfermedad oclusiva vascular y la apoplejía, hemorragia intracraneal, y malformaciones cavernosas, son complicaciones a largo plazo cada vez más reconocidas de la irradiación craneal en sobrevivientes de tumores cerebrales. Los niños parecen ser más susceptibles a la vasculopatía inducida por la radiación que los adultos, y la administración de quimioterapia junto con la radiación también pudiera aumentar el riesgo.

Neoplasias secundarias: La incidencia de segundas neoplasias (tanto benignas como malignas) aumenta después de la RT y / o la quimioterapia para tumores malignos primarios del SNC. Estos tumores secundarios se han reportado en la población pediátrica y pueden diagnosticarse de 7-15 años después del manejo oncológico. Los sitios más comunes son el cerebro y la glándula tiroides. **(50)**. La incidencia acumulada puede estar aumentando en la era de la terapia multimodal **(51)**.

Los meningiomas son tumores frecuentes de aparición tardía. En un estudio que realizó un seguimiento tanto de neoplasias secundarias benignas como malignas entre casi 1,000 sobrevivientes de meduloblastoma, la incidencia acumulada de segundas neoplasias fue del 9.5%, incluidos 24 meningiomas benignos (una cuarta parte de los tumores) y ocho gliomas malignos **(52)**.

1.6.3.- Evaluación de la respuesta al tratamiento

Debido a la importante proliferación de ensayos clínicos en tumores cerebrales, se llevó a cabo el grupo de trabajo RANO quienes crearon nuevos criterios de respuesta en neurooncología, actualmente cuentan con validación únicamente para la evaluación de gliomas de alto grado, por lo que en la actualidad, la evaluación de la respuesta al tratamiento debe continuar realizándose con los criterios RECIST 1.1. **(ver anexo) (53)**.

A continuación presentamos una serie de casos de pacientes adultos con meduloblastomas tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México.

2.- Justificación

La decisión de ofrecer tratamiento a los pacientes adultos con meduloblastoma es un reto a nivel mundial por la poca información publicada que existe en este escenario. Conocer la efectividad de diferentes modalidades y esquemas de quimioterapia y radioterapia en un centro oncológico de gran volumen de pacientes con esta patología, permitiría posiblemente mejorar los algoritmos de tratamiento.

La información que éste estudio pudiera generar es de gran relevancia puesto que implicaría el primer estudio, si bien retrospectivo, en población mexicana atendida en Instituto Mexicano de Seguridad Social la efectividad del tratamiento multimodal de pacientes adultos con meduloblastoma.

3.- Planteamiento del problema

Los meduloblastomas son tumores grado IV en la clasificación de la OMS por su elevado potencial de malignidad, correspondiendo al tumor primario del sistema nervioso central más frecuente en la población pediátrica pero infrecuentes en la población adulta. No se han obtenido datos suficientes para conocer la mejor secuencia de tratamiento postquirúrgico en la población adulta con diagnóstico de meduloblastoma. Las recomendaciones actuales se encuentran basadas en la descripción de series de casos de otros países y en guías internacionales, recomiendan una selección de la modalidad del tratamiento de acuerdo a factores pronósticos. La información sobre la respuesta al tratamiento en cuanto a toxicidad, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta objetiva, en la población adulta en Latinoamérica es escasa. En centros de referencia como el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se atienden un número importante de pacientes anualmente, la elección del tratamiento en estos pacientes se basa en extrapolación de estudios realizados en pacientes pediátricos y series de casos reportadas en la población adulta.

4.- Pregunta de investigación

En un estudio de cohorte retrospectiva, realizado en dos centros de referencia, en pacientes adultos con diagnóstico de meduloblastoma.

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión en meses en pacientes tratados con cirugía, quimioterapia y radioterapia?

5.- Objetivos

5.1- Objetivo primario

Evaluar la supervivencia libre de progresión medida en meses a partir de la fecha de diagnóstico hasta la progresión clínica, radiológica o muerte por cualquier causa registrada en el expediente clínico, en pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia, medida por criterios RECIST 1.1 (**anexo 2**) en los pacientes seleccionados.

5.2.- Objetivos secundarios

- 1.- Evaluar la toxicidad asociada con los diferentes esquemas y modalidades de tratamiento con radioterapia y quimioterapia por criterios CTCAE (**anexo 3**).
- 2.- Evaluar la supervivencia global medida en meses a partir de la fecha de diagnóstico hasta la muerte documentada en el expediente del paciente o fecha de última nota si existe pérdida del seguimiento del mismo, con los diferentes esquemas y modalidades de tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

6.- Hipótesis

En consideración de los hallazgos del estudio más grande realizado en adultos y con mejores resultados en este escenario de Brandes A., et al, planteamos la hipótesis de que la supervivencia libre de progresión a 5 años en pacientes adultos con diagnóstico de meduloblastoma tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia es de 67%, considerando un beneficio mayor en aquellos pacientes que reciben quimioterapia.

7.- Material y métodos.

7.1.- Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional de cohorte ambispectivo.

7.2.- Lugar de desarrollo

Centros que participarán en la captura de pacientes:

- Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro

Social.

- Hospital de Especialidades “Dr Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

7.3.- Duración del estudio

En caso de ser aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica, el estudio tendrá un desarrollo con una duración de 4 meses y será realizado entre los meses de Septiembre a Diciembre del año 2019.

Septiembre 2019	Búsqueda de casos de meduloblastoma en pacientes adultos en el Hospital de Oncología y Centro Médico Nacional Siglo XXI
Octubre de 2019	Análisis de respuestas objetivas por RECIST 1.1
Noviembre de 2019	Análisis de resultados
Diciembre de 2019	<i>Presentación de resultados</i>

Cuadro 6. Cronograma de actividades

7.4.- Fuente de información

Se utilizarán los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio, mismos que serán proveídos por el servicio de archivo clínico de ambos hospitales.

7.5.- Tamaño de la muestra

Considerando los siguientes parámetros para el cálculo de muestra:

p: Poder: 80%

Alfa: 0.05

A: tiempo de seguimiento durante el reclutamiento de pacientes.

F: tiempo de seguimiento posterior al reclutamiento.

C: mediana de supervivencia para el grupo control.

E: mediana de supervivencia para el grupo comparativo.

r: razón de riesgos o razón de medianas de tiempo de supervivencia.

M: número de controles por sujeto comparativo, en nuestro caso con razón 1:1

Con base el reporte de Abacioglu et al, (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Nov 1;54(3):855-60), donde se informa una supervivencia libre de progresión, una proporción de pacientes que recibieron quimioterapia, y esperando obtener de la quimioterapia un factor protector con una razón de riesgos de 0.9 y utilizando la siguiente fórmula, donde n corresponde al número de pacientes:

$$n = (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \left(\frac{(1 + \frac{1}{m})/p}{\ln(r)^2} \right)$$

Donde α = alfa β = 1 - poder and z_p es la desviación normal para la probabilidad p, n se redondea al número entero mayor más cercano.

Se obtiene un total de 114 pacientes.

Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico de conveniencia de casos consecutivos.

7.6.- Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

7.6.1.-Criterios de inclusión

- Los expedientes de pacientes mayores de 18 años al momento del diagnóstico con confirmación histopatológica de meduloblastoma que recibieron tratamiento con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI o en el Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional SXXI.

7.6.2.-Criterios de exclusión

- Los expedientes de pacientes menores de 18 años.
- Los expedientes de pacientes sin confirmación histológica de meduloblastoma.

7.6.3.- Criterios de eliminación

- Los expedientes de pacientes cuyos tratamientos sobrepasaron el periodo de evaluación.

7.7.- Definición de variables operacionales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
EDAD	Tiempo de vida de una persona medida en años	Número de años de vida que el paciente refiere en valoración inicial de la Consulta Externa de Oncología Médica	Cuantitativa discreta	Cuantitativa
SEXO	Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer.	Género del paciente	Cualitativa nominal	1.- Femenino 2.- Masculino
ECOG (anexo 4)	Escala de evaluación del estado funcional o desempeño de un paciente con cáncer	Número del estado funcional del paciente según escala del ECOG	Cualitativa nominal	0 1 2 3 4
ENFERMEDAD METASTÁSICA	Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició al momento del diagnóstico.	Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada durante el diagnóstico.	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
ENFERMEDAD RECURRENTE	Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició posterior a la resección del tumor primario y posterior a un periodo libre de enfermedad	Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada posterior a un periodo libre de enfermedad.	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA	Tratamiento del cáncer que se usa a altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores o el riesgo de recurrencia.	Administración de tratamiento con radioterapia	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA	Terapia con diversos fármacos para destruir células cancerígenas y reducir o eliminar el cáncer	Administración de tratamiento de quimioterapia intravenosa con esquema de ciclofosfamida, vincristina y cisplatino	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No
TRATAMIENTO CONCOMITANTE	Tratamiento de quimioterapia que se brinda como agente sensibilizador durante el tratamiento con radioterapia para tratar de obtener una mayor tasa de respuesta.	Administración de vincristina semanal intravenosa durante el tratamiento con radioterapia.	Cualitativa dicotómica	1.- Si. 2.- No.
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	Quimioterapia que se da posterior a la realización de un tratamiento radical para disminuir el riesgo de recurrencia.	Administración de tratamiento de quimioterapia intravenosa con esquema de ciclofosfamida,	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
		vincristina y cisplatino posterior al tratamiento quirúrgico		
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento adyuvante hasta la progresión de la enfermedad	Tiempo en meses que contribuyen las pacientes con sobrevida libre de progresión	Cuantitativa discreta	Meses
TASA DE RESPUESTA	Disminución en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento	Evaluación por imagen mediante tomografía axial computarizada realizada a los 4 meses a partir de la primera dosificación para evaluar respuesta tumoral de acuerdo a RECIST 1.1	Cualitativa nominal	<p>1.- Completa: desaparición de todas las lesiones medibles.</p> <p>2.-Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles.</p> <p>3.-Estable: sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.</p> <p>4.-Proesión: incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones o aparición de nuevas.</p>
SUPERVIVENCIA GLOBAL	Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento hasta la muerte.	Tiempo en meses que contribuyen las pacientes con vida.	Cuantitativa discreta	Meses.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
TOXICIDAD	Efectos secundarios ocasionados por el tratamiento	Alteración en los parámetros de biometría hemática y química sanguínea o clínicos	Cualitativa nominal	Hematológica, renal, hepática, pulmonar, gastrointestinal, otra, ninguna
PACIENTE EVALUABLE PARA RESPUESTA POR RECIST 1.1	Paciente que debe reunir los requisitos mínimos indispensables para poder evaluar la respuesta al tratamiento por criterios RECIST 1.1.	Todo paciente que cuente con al menos una tomografía realizada posterior al inicio de del tratamiento. Esta deberá ser realizada en rango de 8 a 16 semanas posteriores a inicio de tratamiento.	Cualitativa dicotómica	Si No
PACIENTE NO EVALUABLE PARA RESPUESTA POR RECIST 1.1	Paciente que no reúne los requisitos mínimos indispensables para poder evaluar la respuesta al tratamiento por criterios RECIST 1.1.	Todo paciente que cuente con al menos una tomografía realizada posterior al inicio de del tratamiento. Esta deberá ser realizada en rango de 8 a 16 semanas posteriores a inicio de tratamiento.	Cualitativa nominal	Si No

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
RESPUESTA PARCIAL	Según criterios RECIST 1.1 se considera una disminución igual o mayor al 30% de la suma total de los diámetros	Disminución igual o mayor al 30% de la suma total de los diámetros	Cualitativa dicotómica	Si No
RESPUESTA COMPLETA	Según criterios RECIST 1.1 se considera desaparición de todas la lesiones en un periodo de 4 semanas	Desaparicion de todas la lesiones en un periodo de 4 semanas	Cualitativa dicotómica	Si No
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD	Según criterios RECIST 1.1 se considera un incremento mayor a 20% de la suma total de los diámetros.	Incremento mayor a 20% de la suma total de los diámetros.	Cualitativa dicotómica	Si No
ENFERMEDAD ESTABLE	Según criterios de RECIST 1.1 se considera aquella respuesta que no corresponde a progresión de enfermedad ni respuesta parcial	Disminución de los diámetros de las lesiones menor al 30% o incremento de la suma de los diámetros de las lesiones menor a un 20%.	Cualitativa dicotómica	Si No

7.8.- Procedimientos

Ésta descripción general del estudio será atendida por los investigadores de ambos hospitales.

Se realizará una búsqueda de los casos de pacientes con diagnóstico de meduloblastoma atendidos en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2018 en el archivo clínico físico, electrónico, patología y consulta externa.

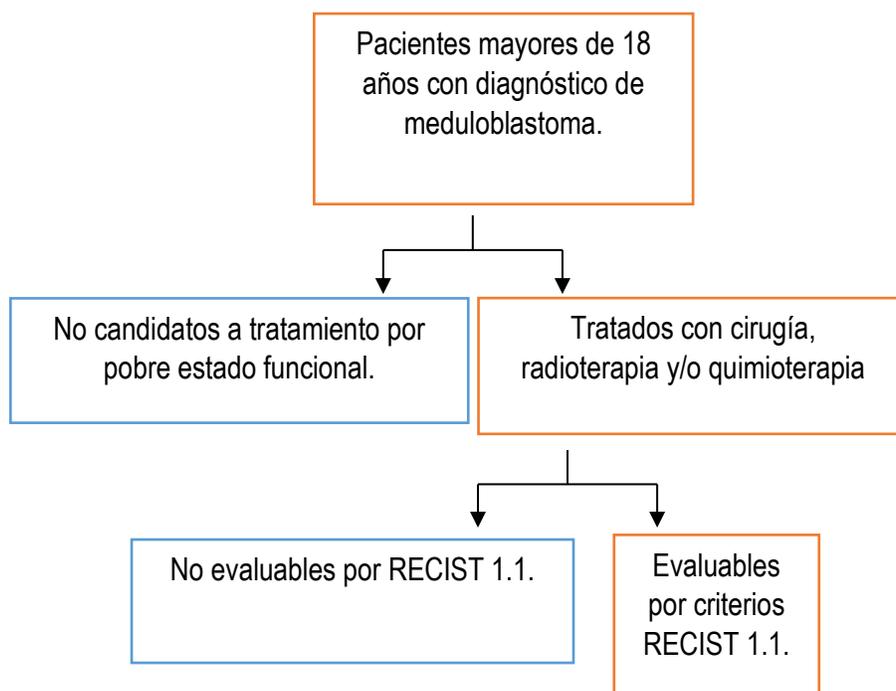
Se considerarán con diagnóstico de meduloblastoma aquellos que tengan confirmación histológica asentada en el expediente físico o electrónico con un reporte de patología.

Serán considerados candidatos para ingresar en el estudio a todos aquellos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de meduloblastoma que recibieron tratamiento con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia en alguno de los dos centros.

Se registrará la fecha de la tomografía posterior al tratamiento quirúrgico y será considerada como estudio basal para comparación posterior. Se registrarán las fechas de las tomografías subsecuentes a partir del inicio del tratamiento y con estos parámetros se obtendrán la supervivencia libre de progresión utilizando los criterios para evaluación de la respuesta al tratamiento de acuerdo a los criterios RECIST 1.1.

Ingresa en el estudio todos los pacientes que hayan recibido tratamiento en uno de los dos hospitales ya sea con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia. Se realizará una captura de variables clínicas de estos pacientes según se describe en la *definición de variables* y en el *Instrumento de recolección (ver anexo 5)*.

Puede verse el diagrama de flujo del estudio en el siguiente esquema:



Evaluación de tasas
de respuesta

Cuadro 7. Diagrama de flujo de pacientes dentro del protocolo

Se revisarán los estudios de imagen tomografía/resonancia basal y de control posterior al inicio de tratamiento cirugía, radioterapia y/o quimioterapia. La tomografía basal será la que documente la estabilidad y/o progresión de la enfermedad.

Se considerará como *Paciente evaluable por RECIST* a todo paciente que cuente con al menos una tomografía realizada posterior al inicio de quimioterapia de segunda línea de tratamiento. La tomografía deberá ser realizada en el rango de las 8-16 semanas posteriores al inicio del tratamiento de segunda línea para que el paciente pueda ser categorizado como "*Paciente evaluable para respuesta por RECIST*". Se eligió esta ventana de tiempo para la medición de la respuesta a tratamiento puesto que es similar a los protocolos de medición de respuesta de la mayoría de los estudios tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia en meduloblastoma. En caso de no contar con tomografía o en caso de que ésta se haya realizado fuera de estos rangos de tiempo, los pacientes serán categorizados de la siguiente manera:

- *Paciente no evaluable para respuesta por RECIST.* Paciente sin estudio de tomografía posterior al inicio del tratamiento.
- *Paciente no evaluable para respuesta por RECIST por tomografía extemporánea.* Paciente con estudio de tomografía realizado posterior a 16 semanas de inicio de tratamiento. Estos casos serán excluidos del análisis de tasa de respuesta.

Serán consideradas tomografías realizados dentro o fuera de la institución, siempre y cuando permitan llevar a cabo la medición de la respuesta por criterios RECIST 1.1 en los tiempos previamente descritos. Serán consideradas tomografías con contraste (oral, intravenoso o ambos) o sin medio de contraste aplicado.

La confirmación diagnóstica por histopatología será realizada por el Dr. Fernando Candanedo, médico adscrito al Servicio de Patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, quien cuenta con amplia experiencia en neuropatología.

La inclusión de pacientes al protocolo será realizada por los Dres. Raúl Rogelio Trejo Rosales, oncólogo médico con alta especialidad en oncología torácica y Rodrigo Fernando Riera Sala,

residente de último año de Oncología Médica, La Dra. María Fátima Chilaca Rosas, radiooncóloga, adscrita al servicio de radiooncología pediátrica, del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y por el Dr. Bayron Alexander Sandoval Bonilla, neurocirujano, adscrito al servicio de neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La medición de la respuesta a tratamiento será llevada a cabo por la Dra. Celene Maritza Peña Campos, médico adscrito al Servicio de Radiología e Imagen, del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con amplia experiencia en el uso de RECIST 1.1.

7.8.1.- Evaluación de la respuesta por criterios RECIST 1.1.

Se considerará enfermedad medible la presencia de al menos una lesión con un mínimo de 10 mm en el diámetro mayor por tomografía o PET. **(53)** Las lesiones medibles a considerar serán las siguientes:

- Ganglios linfáticos malignos. Se consideraran ganglios patológicos los ganglios linfáticos de más de 15 mm en el eje corto medido por tomografía o PET. En el seguimiento, solo el eje corto del ganglio será medido
- Lesiones líticas óseas o lesiones óseas mixtas (líticas y blásticas). Lesiones identificadas por tomografía o PET que tienen un componente de tejido blando que cumple con la definición de enfermedad medible

Se considera enfermedad no medible: enfermedad leptomeníngea, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, infiltración en piel, infiltración linfangítica. Se considerarán también como enfermedad no medible las lesiones óseas blásticas que no tienen componente de tejido blando medible. **(53, 54)**

Lesiones blanco (Target lesions)

De todas las lesiones medibles se elegirán las representativas de todos los órganos involucrados. Se medirán un máximo de dos lesiones por órgano y cinco lesiones en total. Estos datos se registrarán en el estudio de tomografía basal y en los estudios tomográficos subsecuentes. Las lesiones blanco serán seleccionadas en base al tamaño de la lesión (las lesiones con el diámetro más grande) y serán representativas de todos los órganos involucrados. Todas las mediciones serán consignadas en la hoja de recolección correspondiente. **(55)**

La suma de todos los diámetros (el más largo para las lesiones no ganglionares, el más corto para las lesiones ganglionares) de todas las lesiones blanco será calculada y reportada como

la *suma basal de diámetros*, la cual será utilizada como referencia para mediciones posteriores. La *suma final de diámetros* será la obtenida con el primer estudio tomográfico de evaluación de respuesta posterior al estudio tomográfico basal realizado en los tiempos previamente descritos. **(54, 55)**

Las lesiones no blanco serán las lesiones no medibles descritas como *enfermedad no medible* (descrita previamente). Estas lesiones serán registradas, sin embargo no será necesaria su medición. En los casos en que no estuvieran presentes previamente, representarán sitios de progresión de la enfermedad. **(53,54)**

Criterios de respuesta por RECIST 1.1.

Respuesta completa. Desaparición de todas las lesiones blanco. Cualquier ganglio patológico debe tener una reducción en su eje corto a menos de 10 mm. **(53)**

Respuesta parcial. Decremento del 30 % en la suma de los diámetros de las lesiones blanco, tomando como referencia la suma basal de diámetros comparada con la suma final. **(53)**

Progresión de la enfermedad. Un aumento del 20 % en la suma de diámetros de las lesiones blanco, tomando como referencia la suma basal de diámetros comparada con la suma final. **(52)**

Enfermedad estable. La presencia de un cambio en la suma de diámetros de las lesiones blanco que no califica para respuesta parcial ni progresión de la enfermedad. **(53)**

7.8.2.- Análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas así como para la descripción de reacciones adversas. Para el análisis de supervivencia la supervivencia libre de progresión se calculará desde la fecha del diagnóstico histológico hasta el primer evento (v.g. progresión local o a distancia) y el cálculo de supervivencia local se realizará desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de última consulta del paciente. Los datos de pacientes que se encuentren libres de evento serán censuradas en la fecha de última consulta registrada. Se realizaran curvas de Kaplan-Meier para las supervivencias libre de progresión y global y la supervivencia entre grupo (v.g. quimioterapia vs no quimioterapia) se comparará utilizando el método de logaritmo de rangos con una base de intención de tratamiento, calculando razones de riesgo (*hazard ratios*). Las variables categóricas serán comparadas utilizando pruebas de chi-cuadrada, con ajuste para la tendencia para variables ordinales. Las mediciones de los tumores se compararán mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Todas las comparaciones se realizarán con prueba de dos colas sin ajuste para comparaciones múltiples. Se considerara un nivel alfa de 0.05 y beta de 0.80, con un HR 0.9 y una

proporción de 0.33. El análisis estadístico se realizará en el programa informático Stata MP versión 13 para macOS (StataCorp LLC, College Station, Texas, EE.UU.)

7.9.- Instrumento de recolección de datos

En la hoja de recolección de datos (**anexo 5**) se otorga un número de folio a cada expediente de paciente seleccionado para el estudio y se completan las variables solicitadas, donde se incluyen: nombre de paciente, número de registro, sexo, edad al diagnóstico, fecha de diagnóstico, historia de tabaquismo, ECOG inicial, cirugía realizada, tipo de resección, modalidades de tratamiento (radioterapia y/o quimioterapia) y sus modalidades, fecha de inicio de tratamiento, esquema de tratamiento utilizado, respuesta por criterios RECIST, fecha de progresión o muerte.

7.10.- Aspectos éticos

7.10.1.- Aspectos de bioseguridad

El presente protocolo de investigación NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente.

7.10.2.-Riesgos del estudio

Al tratarse de un estudio retrospectivo descriptivo, se considera un estudio sin riesgo; y se salvaguardará la confidencialidad y privacidad de los pacientes como lo establecido en la Ley General de Salud y de la normativa institucional. La información recabada del archivo clínico estará resguardada por el Dr Rogelio Trejo Rosales. En ningún momento se divulgará el nombre de los pacientes. Sólo el equipo de investigación tendrá acceso a la información clínica y de patología así como a los resultados del estudio. Toda la información será tratada con la confidencialidad necesaria de acuerdo a los principios de bioética vigentes consignados en la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki.

7.10.3.-Beneficios

El éxito del estudio potencialmente puede impactar en el mejor conocimiento del comportamiento en tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y toxicidad de pacientes adultos con meduloblastoma, de donde no se tiene información clara, con lo que se puede iniciar una nueva estrategia a futuro y se conocerá un estado de la respuesta en población mexicana a tratamiento, otra información con la que no contamos.

7.10.4.-Balance riesgo beneficio

No existe beneficio directo para los pacientes que serán incluidos en el estudio. El resultado de este estudio puede brindarnos información necesaria para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes adultos con meduloblastoma. Por estos motivos, el balance del estudio se inclina al beneficio.

7.10.5.-Consentimiento informado

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio se solicitará anuencia de la no necesidad de consentimiento informado al presente estudio.

7.10.6.-Selección de participantes

Todos los pacientes adultos con diagnóstico de meduloblastoma que recibieron tratamiento en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” podrán ser incluidos.

7.10.7.-Conflicto de interés

Los participantes aclaran no tener conflicto de interés alguno en este proyecto.

7.11.- Recursos y factibilidad del estudio

a. Infraestructura

El Hospital de Oncología del CMNSXXI y el Hospital de Especialidades del CMNSXXI son unidades de tercer nivel de referencia en México, de concentración de pacientes. Ambos centros cuentan con espacios de físicos para servicio de laboratorio, archivo clínico y digital, área de patología, radiología e imagen, consulta externa y urgencias.

b. Sujetos:

Aunque en adultos la frecuencia de meduloblastomas es baja, las series de casos reportadas hasta la fecha no suelen superar los 40 pacientes. En el presente proyecto se prevé superar esa cifra.

c. Recursos humanos:

El Dr. Raúl. Rogelio Trejo Rosales, quien es Neumólogo Oncólogo y quien ha participado activamente en diferentes protocolos retrospectivos y prospectivos.

El Dr. Rodrigo Fernando Riera Sala, quien es residente de último año en la sub-especialidad de Oncología Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI.

El Dr. Samuel Rivera Rivera, quien es oncólogo médico y jefe de servicio de Oncología Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ex presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, ha participado activamente en diferentes protocolos dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social y fuera del mismo.

La Dra. María Fátima Chilaca Rosas es médico radiooncólogo, adscrita al servicio del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con participaciones en proyectos de investigación y asesoría en protocolos de tesis de especialidad médica.

El Dr. Juan Carlos Silva Godínez es cirujano oncólogo, adscrito al servicio de Cirugía Oncológica, con mayor experiencia en el área de sarcomas, cuenta con maestría en ciencias médicas y maestría en salud pública con área de concentración en bioestadística, ha contribuido en el desarrollo y análisis estadístico de diferentes proyectos de investigación.

La Dra. Celene Maritza Peña Campos es médico radiólogo, adscrita al servicio de Imagenología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con participación activa en diferentes protocolos de investigación en desarrollo.

El Dr. Fernando Aureliano Candanedo González es médico patólogo, adscrito al servicio de Patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con participación activa en diferentes protocolos de investigación en desarrollo.

El Dr. Bayron Sandoval Bonilla es médico neurocirujano, adscrito al servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con amplia experiencia en el tratamiento quirúrgico de tumores de la fosa posterior.

d. Recursos materiales:

Será necesario únicamente equipo de cómputo para descargar la información de las hojas de recolección de datos, equipo con el que ya se cuenta.

e. Recursos Financieros y factibilidad:

No se solicitará financiamiento puesto que no son necesarios recursos materiales adicionales.

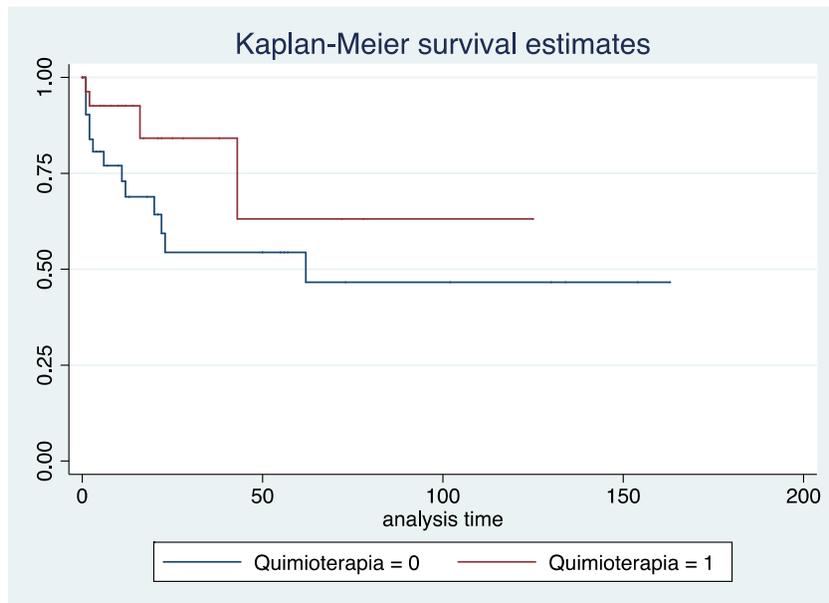
Por lo anterior consideramos es factible la realización del estudio.

8.- Resultados

Identificamos un total de 58 pacientes. La mediana de edad fue de 28 años (rango 16-62). Un total de 26 pacientes (44%) recibieron al menos un régimen de quimioterapia. La combinación más frecuente fue vincristina / cisplatino / ciclofosfamida (VPC) (29%).

El 43% fueron tratados con una quimiorradioterapia concomitante. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 35,5 meses (rango 4-100 meses). Los pacientes sometidos a resección parcial del tumor presentaron 62 meses de supervivencia global (SG). Los pacientes con resección total no alcanzaron la mediana de SG (HR 1.98, IC 0.67 - 5.8).

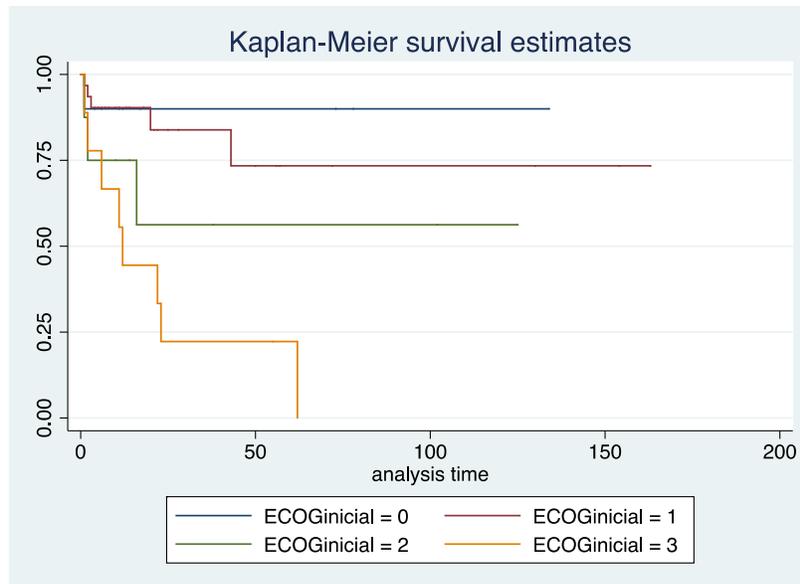
Los pacientes tratados con quimioterapia no alcanzaron la SG. Los pacientes sin régimen de quimioterapia presentaron una SG de 62 meses (HR 0.6 IC 0.19 - 1.8). Los pacientes tratados con VPC no alcanzaron la mediana de SG, mientras que los tratados con otros esquemas demostraron alcanzar una SG de 43 meses (HR 2.00 IC 0.71 - 5.62) ($p = 0.18$).



Cuadro 8. Supervivencia en los grupos que recibieron quimioterapia vs sin quimioterapia

Los pacientes que no fueron tratados con quimiorradioterapia no alcanzaron SG frente a los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia secuenciales (HR 0,65, IC 0,21 - 1,99) (P 0,45).

El estado funcional medido por ECOG fue un predictor importante de SG, los pacientes con ECOG 3 alcanzaron 12 meses de SG mientras que los pacientes con ECOG 0-2 no alcanzaron una mediana de SG (HR 2.7, IC 1.63 - 4.55).



Cuadro 9. Relación entre ECOG y supervivencia global

En relación con los eventos adversos, el 16% de los pacientes tratados con quimioterapia presentaron toxicidad de grado 3 y 4. En este grupo destaca la neutropenia (10%).

Un total de 51 pacientes (88%) recibieron radioterapia. 22 pacientes desarrollaron radioepitelitis (38%) y 13 pacientes desarrollaron toxicidad en el SNC asociada a radioterapia.

En este estudio de 58 pacientes adultos diagnosticados con meduloblastoma, los resultados mostraron un estado de rendimiento como un factor pronóstico importante de la SG. La quimioterapia secuencial o la terapia concomitante no demostró un beneficio traducido en SG, probablemente relacionado con el tamaño de nuestra población.

9.- Discusión

Los meduloblastomas son una enfermedad rara en la población adulta. Actualmente el tratamiento principal consiste en la resección quirúrgica. En la población pediátrica, la quimioterapia adyuvante ha demostrado con un nivel de evidencia grado 1 un aumento de la supervivencia cuando se administra en conjunto con radioterapia. En adultos su papel no está totalmente definido, observando, por ejemplo, en algunos estudios retrospectivos, índices de supervivencia a los 5 años que varían entre el 26 y 83% independientes de su uso como adyuvancia oncológica. Aún así es una realidad que, por extrapolación de la población pediátrica, cada vez se incrementa su uso en las series de pacientes adultos publicadas en los últimos años, recomendándose en especial en aquellos casos con resecciones tumorales incompletas, estadios de Chan > T3a y diseminación a través del LCR **(56)**, sin embargo, el régimen adecuado de quimioterapia y radioterapia aún no se ha definido en esta población. La tolerancia a los esquemas de poliquimioterapia tienden a ser menos tolerados en la población adulta en comparación con la pediátrica.

No existen datos prospectivos disponibles para establecer el mejor tratamiento en los casos de recidiva tumoral. Siempre debe considerarse la opción quirúrgica, en especial en los casos de recidivas locales, Está descrito el uso de distintos fármacos como vincristina, lomustina o temozolomida. En nuestro estudio, el esquema de quimioterapia más frecuentemente empleado fue vincristina / cisplatino / ciclofosfamida (VPC) (29%). En general, el tiempo de supervivencia a los 5 años de un paciente adulto con meduloblastoma es del 25% en caso de ser de alto riesgo y del 75% si se trata de un paciente de bajo riesgo **(35)**. En ese sentido, destacan los hallazgos de Sunyach **(57)** sobre una serie de 253 pacientes donde informan una supervivencia a los 10 años del 68% en pacientes de bajo riesgo y un 46% en los de alto riesgo. Greenberg **(58)** encontró una SLP5 del 45% en comparación del 80% referida por Malheiro **(59)**, 83% referida por Chan **(41)** y 65% por Spreafico **(60)**. En Alemania se analizaron 56 pacientes quienes recibieron quimioterapia adicional según el protocolo HIT'91 y se encontró una SG5 del 67%, con peor pronóstico en estadio M3 (54%) que en estadio M0 (71%) **(11*)**. La serie de 11 casos de meduloblastomas en adultos reportada por Rodríguez-Mena, indica que los pacientes recibieron adyuvancia con un esquema de quimioterapia basado en cisplatino y etopósido, donde reportan una SLP de y una SG de 100.3 meses con una SG5 de 84%. En nuestro estudio, la SLP fue de 35,5 meses (rango 4-100 meses), la cuál es similar a la reportada en la literatura y los pacientes tratados con quimioterapia no alcanzaron la SG. Los pacientes tratados únicamente con resección quirúrgica alcanzaron una SG de 62 meses, similar a la reportada por Rodríguez-Mena **(56)**. La quimioterapia secuencial o la terapia concomitante no demostró un beneficio traducido en SG en este estudio, realizando la necesidad de desarrollar estudios prospectivos para demostrar el posible beneficio del tratamiento adyuvante con quimioterapia en la población, que hasta la fecha, ha mostrado resultados contradictorios.

10.- Referencias

- 1.- Kleihues P, Cavenee WK, Eds. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. World Health Organization Classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2000.
- 2.-Nakano I, Hemmati HD, Kornblum HI. Cancer stem cell in pediatric brain tumor. *No Shinkei Geka*; 32: 827-34
- 3.-Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;114:97-109).
- 4.-Maximov V. et al "Tumour-associated macrophages exhibit anti-tumoural properties in Sonic Hedgehog medulloblastoma", *Nature Communications*, (2019) 19:2410.
- 5.- Burger PC, Scheithauer BW. Tumours of the central nervous system. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), 1994).
- 6.- Rodriguez FJ, Eberhart C, O'Neill BP, Slezak J, Burger PC, Goldwaite P, et al. Histopathologic grading of adult medulloblastomas. *Cancer* 2007; 109:2557-65.
- 7.- McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE, et al. Clinical Brain Tumour Group. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol* 2007;17:151-64
- 8.-Sarkar C, Deb P, Sharma MC. Medulloblastomas: New direction in risk stratification. *Neurol India* 2006;54:16-23).
- 9.- Vogel H, Fuller GN. Primitive neuroectodermal tumors, embryonal tumors, and other small cell and poorly differentiated malignant neoplasms of the central and peripheral nervous systems. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:387-98
- 10.- Ellison D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28:257-82.
- 11.- Brandes AA, Paris MK. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:121-8.
- 12.- Giordana MT, Cavalla P, Dutto A, Borsotti L, Chio A, Schiffer D. Is medulloblastoma the same tumor in children and adults? *J neurooncol* 1997;35: 169-76.
- 13.- Giordana MT, Cavalla P, Chio A, Marino S, Soffietti R, Vigliani MC, et al. Prognostic factors in adult medulloblastoma. A clinic-pathologic study. *Tumori* 1995;81: 338-46.
- 14.- Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011;29:1408-1414

- 15.- Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, Dalton J, Finkelstein D, Lau CC, et al: Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol* 2006;24:1924-1931)
- 16.- Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: An international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012;123:473-484
- 17.- De la Cruz JR, Patiño MA, Quiceno E, Toro AE. Medulloblastoma: de la clasificación histológica a la molecular. *MED U.P.B.* 2018;37 (1):47-54).
- 18.- Zurawel RH, Chiappa SA, Allen C, Raffel CI. Sporadic medulloblastomas contain oncogenic beta-catenin mutations. *Cancer Res* 1998;58:896-899.
- 19.- Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H; Lusher ME, Ryan SL, et al. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol* 2011;29:1400-1407.
- 20.- Gibson P, Tong Y, Robinson G, Thompson MC, Currle DS, Eden C. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 2010;468:1095-1099.
- 21.- Zhao F, Ohgaki H, Xu L, Giangaspero F, Li C, Li P, et al. Molecular subgroups of adult medulloblastoma: A long-term single-institution study. *Neuro Oncol* 2016;18:982-990.
- 22.- Pei Y, Moore CE, Wang J, Tewari AK, Eroshkin A, Cho YJ, et al. An animal model of MYC-driven medulloblastoma. *Cancer Cell* 2012;21:155-167.
- 23.- Hanahan, D & Weinberg, R. A. Hallmarks of cáncer: the next generation. *Cell* 144, 646-674 (2011).
- 24.- Pyonteck, S. M. et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat. Med.* 19, 1264-72 (2013).
- 25.- Lewis, C. E. & Pollard, J. W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments, *Cancer Res.* 66 605-612 (2006).
- 26.- Padovani L, Sunyach MP, Perol D, et al. Estrategia común para adultos y medulloblastoma pediátrico: una serie multicéntrica de 253 adultos. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 433.
- 27.- Kocakaya S, Beier CP, Beier D. La quimioterapia aumenta la supervivencia a largo plazo en pacientes con medulloblastoma adulto, un metanálisis basado en la literatura. *Neuro Oncol* 2016; 18: 408.

- 28.- Franceschi E, Bartolotti M, Paccapelo A, et al. Quimioterapia adyuvante en el meduloblastoma en adultos: ¿es una opción para pacientes de riesgo promedio? *J Neurooncol* 2016; 128: 235.
- 29.- Kann BH, Lester-Coll NH, Park HS, et al. Quimioterapia adyuvante y supervivencia global en meduloblastoma adulto. *Neuro Oncol* 2017; 19: 259.
- 30.- Packer RJ, Cogen P, Vezina G, et al: Medulloblastoma: Clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol* 1:232-250, 1999.
- 31.- Packer RK, Sutton LN, Elterman R, et al: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81:690-698, 1994.
- 32.- 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* 17:2127-2136, 1999).
- 33.- Bloom, H. J., Besell, E. M: Medulloblastoma in adults: A review of 47 patients treated between 1952 and 1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990
- 34.- Carrie, C., Lasset, C., Alapetite, C., Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma: Retrospective study of 156 patients. *Cancer* 1994; 74: 2352-2360.
- 35.- Gandia González, M.L., Isla Guerrero, A., Pérez Zamarrón, A.: Medulloblastomas del adulto. En Grupo de neurooncología de la sociedad española de neurocirugía (eds.). Tumores de fosa posterior. Barcelona; Permanyer, 2008; pp 83-94.
- 36.- Hesham, H.A.: Pre-Irradiation Chemotherapy in High Risk Medulloblastoma. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; 18:357-362.
- 37.- Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, et al. Tratamiento de pacientes adultos con meduloblastoma no metastásico según el protocolo pediátrico HIT 2000: un estudio prospectivo de observación multicéntrico. *Eur J Cancer* 2013; 49: 893.
- 38.- Beier D, Proescholdt M, Reinert C, et al. Estudio piloto multicéntrico de la radioquimioterapia como tratamiento de primera línea para adultos con meduloblastoma (NOA-07). *Neuro Oncol* 2018; 20: 400.
- 39.- Clinical Practice Guideline CNS-008 Version 3, MEDULLOBLASTOMA, Alberta Health Services, 2014
- 40.- (Cakar, M., Aksoy, S., Kilickap, S., Harputluoglu, H., Erman, M,: Procarbazine, lomustine, vincristine combination may be effective in adult medulloblastoma patients with systemic metastases. *J Neurooncol* 2005; 75:233-234.

- 41.- Chan, A W., Tarbell, N.J., Black, P.M., Louis, D.N., Frosch, M.P., Ancukiewicz, M., et al: Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery* 2000;47:623-632.).
- 42.- Packer RJ, Gajjar A, Vezina F, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4202-4208..
- 43.- Bull KS, Spoudeas HA, Yadegarfar G, et al. Reducción del estado de salud 7 años después de la adición de la quimioterapia a la irradiación craneoespinal para el medulloblastoma: un estudio de seguimiento en los sobrevivientes del ensayo PNET 3 en nombre del CCLG (anteriormente UKCCSG). *J Clin Oncol* 2007; 25: 4239.
- 44.- Rekate HL, Grubb RL, Aram DM, et al. Mutabilidad de origen cerebeloso. *Arch Neurol* 1985; 42: 697.
- 45.- Siffert J, Poussaint TY, Goumnerova LC, et al. Disfunción neurológica asociada con mutismo cerebeloso postoperatorio. *J Neurooncol* 2000; 48:75.
- 46.- Rey AA, Seidel K, Di C, et al. Salud neurológica a largo plazo y función psicosocial de adultos sobrevivientes de medulloblastoma infantil / PNET: un informe del Estudio de sobrevivientes de cáncer infantil. *Neuro Oncol* 2016.
- 47.- Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD, et al. Impacto de la dosis craneoespinal, aumento de volumen y complicaciones neurológicas en el resultado intelectual en pacientes con medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1760
- 48.- . Anderson NE, Sheffield S, Hope JK. La siderosis superficial del sistema nervioso central: una complicación tardía de los tumores cerebelosos. *Neurología* 1999; 52: 163.
- 49.- Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Resultados endocrinos con radioterapia con protones y fotones para el medulloblastoma de riesgo estándar. *Neuro Oncol* 2016; 18: 881.
- 50.- Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidencia de alta mortalidad en sobrevivientes a largo plazo de medulloblastoma infantil. *J Neurooncol* 2015; 122: 321.
- 51.- Salloum R, Chen Y, Yasui Y, et al. Morbilidad y mortalidad tardías entre los sobrevivientes de medulloblastoma diagnosticados a lo largo de tres décadas: un informe del estudio Sobrevivientes de cáncer infantil. *J Clin Oncol* 2019; 37: 731.
- 52.- Sociedad Española de Neurorradiología. Criterios de respuesta de los tumores cerebrales. Grupo Neuro-oncología, SENR, Diciembre 2011.
- 53.- Byrne M., Nowak A. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15; 257-260.

- 54.- Cheng L., Tunariu N. Response evaluation in mesothelioma: Beyond RECIST . Lung Cancer 2015; 90: 433-441.
- 55.- Cervera J, et al. RECIST y el radiólogo. Radiologia Elsevier .2014;56 (3) : 193-205.
- 56.- Rodriguez-Mena, R; Barbella-Aponte, R-A: Meduloblastomas del adulto: serie quirúrgica de 11 casos. Neurocirugía 2011; 22:488-497.
- 57.- Sunyach M., Padovani L., Multivariate analysis of prognostic factors in adult medulloblastoma: retrospective multicentric study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63 (Suppl.): 67-68.
- 58.- Greenberg, H.S, Chamberlain, M.C: Adult medulloblastoma: multiagent chemotherapy. Neuro Oncol 2001;3:29-34.
- 59.- Malheiro, S.M.F., Franco, C.M.R, Medulloblastoma in adults: a series from Brazil. J Neurooncol 2002; 60: 247-253.
- 60.- Spreafico F., Massimino, M: Survival of adults treated for medulloblastoma using paediatric protocols. Eur J Cancer 2005;41:1304-1310.

Anexo 1

Clasificación de Chang: Etapificación del meduloblastoma

Tumor	
T1	Tumor <3cm de diámetro máximo, limitado a la porción medial del vérmix, techo del cuarto ventrículo y menos frecuentemente hemisferios cerebelosos.
T2	Tumor >3cm de diámetro máximo, invade una estructura adyacente o llena parcialmente el cuarto ventrículo.
T3a	Invade 2 estructuras adyacentes o llena completamente el cuarto ventrículo con extensión al acueducto de Silvio, foramne de Magendie o el forman de Lushka, produciendo hidrocefalia acentuada.
T3b	Tumor que se origina del piso del cuarto ventrículo o de la protuberancia y que llena el cuarto ventrículo.
T4	Tumor mayor de 3cm de diámetro máximo con extensión por arriba del acueducto de Silvio y/ó por debajo del foramen magno

Metástasis	
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematogena
M1	Células tumorales microscópicas en el líquido cefalorraquídeo.
M2	Siembras nodulares presentes en el espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos tercero o laterales.
M3	Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo espinal.
M4	Metástasis fuera del neuroeje.

Anexo 2

Clasificación RECIST 1.1.

Evaluación de la respuesta al tratamiento: Criterios RECIST 1.1

Respuesta	Definición
Respuesta completa (RC)	Desaparición completa de todas las lesiones diana.
Respuesta parcial (RP)	Disminución de al menos el 30% de la suma del diámetro de las lesiones diana.
Progresión (P)	Aumento de al menos el 20% y/o de 5mm de valores absolutos del diámetro de las lesiones diana con respecto a la menor suma obtenida durante el seguimiento o aparición de nuevas lesiones.
Enfermedad estable (EE)	No cumple ninguno de los criterios anteriores

Anexo 3. Manual de clasificación de toxicidades CTCAE, anexo en archivo independiente.

Anexo 4

Clasificación ECOG

Escala funcional: Eastern Collaborative Oncology Group (ECOG)

Estado físico	Puntuación
Asintomático y actividad normal (OMS: actividad normal sin restricciones)	0
Sintomático, pero ambulatorio (OMS: restricción para la actividad física intensa)	1
Sintomático, levantado durante más del 50% de las horas de vigilia (OMS: capaz de cuidar de sí mismo, pero no de trabajar)	2
Sintomático, sentado o en cama más del 50% del día (OMS: capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones)	3
Encamado o confinado a una silla (OMS: totalmente dependiente e incapaz de cuidar de sí mismo)	4
Muerte	5

Anexo 5

Instrumento de recolección

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Protocolo: "Relación entre la supervivencia libre de progresión y el tratamiento con quimioterapia en pacientes adultos con meduloblastoma: estudio de cohorte retrospectiva a realizar en dos centros de referencia en México"

Nombre _____

Código _____

Sexo _____

Registro _____ **Edad al diagnóstico** _____

1. Fecha de diagnóstico: _____
2. Historia de tabaquismo: Ex fumador ____ Fumador Activo ____ Nunca fumador ____ Sin datos _____
3. ECOG basal: 0 ____ 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____
4. Enfermedad metastásica al diagnóstico.
5. Manejo quirurgico: Si ____ No _____
6. Resección completa: Si ____ No _____
7. Radioterapia: Si ____ No _____
8. Quimioterapia concomitante: Si ____ No _____
9. Quimioterapia adyuvante: Si ____ No _____
10. Paciente evaluable por RECIST 1.1: Si ____ No _____
11. Fecha de inicio de primera línea: _____
12. Fecha de término de primera línea _____
13. Tratamiento utilizado en primera línea:
 - a. Ciclofosfamida/vincristina/cisplatino _____
 - b. Ciclofosfamida/cisplatino _____
 - c. Ciclofosfamida/vincristina _____
 - d. Vincristina/cisplatino _____
 - e. Otro _____
14. Respuesta a primera línea:
 - a. Respuesta Parcial _____
 - b. Enfermedad Estable _____
 - c. Progresión de la enfermedad _____

d. Respuesta completa _____

e. Sin datos _____

15. Fecha de ultimo control o muerte: _____

16. Muerte: Si _____ No _____