



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto en la secuencia de tratamiento adyuvante en meduloblastoma. Experiencia del Servicio de Radioterapia del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

José Manuel García-Ramírez^{a,*}, Marlene Serrano-Rufino^a, Heynar de Jesús Pérez-Villanueva^b, Laura Martha Asúnsolo-Núñez^b, Noé Trinidad Hernández^b y Gonzalo Cruz-Flores^b

^a Residencia de Alta Especialidad en Radioterapia Pediátrica, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, México D.F., México

^b Servicio de Radioterapia Pediátrica, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Meduloblastoma; Radioterapia cráneo espinal; Quimioterapia; México.

Resumen

Introducción: El meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico primitivo derivado de meduloblastos indiferenciados, localizados en la capa granular externa del cerebelo. Dentro de los tumores de la fosa posterior, es el segundo tumor más común después del astrocitoma pilocítico, con un pico de incidencia a los 4 años. El tratamiento es multimodal, iniciando con cirugía y estratificando los casos en bajo y alto riesgo. La secuencia de la terapia adyuvante con quimioterapia y radioterapia es variable en cada institución. La tendencia actual con mejores resultados es la utilización de altas dosis de quimioterapia con rescate de médula ósea, así como la reducción de dosis de radioterapia.

Objetivo: Reportar la experiencia de tratamiento adyuvante en meduloblastoma, y describir el impacto pronóstico de su secuencia de aplicación en nuestro medio.

Material y métodos: Entre enero de 2005 a diciembre de 2010 se recabaron 21 casos, 8 de bajo riesgo y 13 de alto riesgo. Todos los pacientes fueron tratados con teleterapia conformal en un acelerador lineal monoenergético de rayos X de 6MV, con sistema de planeación eclipse versión 7.3. Los medicamentos de quimioterapia utilizados fueron vincristina, cisplatino, ciclofosfámid, ifosfamida, carboplatino y etopósido. El tratamiento de quimioterapia y radioterapia se estratificó de acuerdo a los grupos de bajo y alto riesgo. Para la representación de sobrevida total se utilizó el método de Kaplan-Meier. El impacto de los factores pronósticos se obtuvo con la prueba de rangos logarítmicos.

* Autor para correspondencia: San Luis Potosí N° 75, Interior 104, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06700, México D.F., México. Teléfono: (55) 6303 7564. Celular: (55) 2502 5439. Correo electrónico: neurojoma@hotmail.com (J. M. García-Ramírez).

Resultados: Para los casos de bajo riesgo, el promedio de seguimiento fue de 38.8 meses, la supervivencia global a 3 y 5 años fue de 75%, se documentó un caso de progresión a nivel de C7 y hasta T3. En los casos de alto riesgo, el promedio de seguimiento fue de 32.1 meses, la supervivencia global a 3 y 5 años fue de 53% y 38%, respectivamente. Se documentó un caso de recurrencia local a fosa posterior, y 2 casos con persistencia de la enfermedad. Posterior al acto quirúrgico, los factores pronósticos asociados con mejor supervivencia fueron tumor residual menor a 1.5 cm² ($p=0.05$), etapa T2 ($p=0.05$) y más de 3 ciclos de quimioterapia como primera modalidad adyuvante ($p=0.03$). Aunque la dosis de radioterapia a neuroeje de 23.4Gy, no se asoció con mayor riesgo de falla locoregional, no tuvo significancia estadística ($p=0.06$).

Conclusiones: Para los casos de meduloblastoma de bajo riesgo, la fase de tratamiento con radioterapia que incluye escalamiento de dosis a neuroeje, fosa posterior y lecho quirúrgico, es segura y eficaz, sin comprometer la supervivencia global ni el riesgo de falla local. Para los casos de alto riesgo aquellos que lograron recibir más de 3 ciclos de quimioterapia como primera modalidad adyuvante, tuvieron mejor supervivencia global.

KEYWORDS

Medulloblastoma;
Craniospinal radiotherapy;
Chemotherapy;
Mexico.

Impact on the sequence of adjuvant therapy in medulloblastoma. Experience of the radiotherapy service of the Children's Hospital of Mexico "Federico Gómez"

Abstract

Introduction: Medulloblastoma is a primitive neuroectodermal tumor derived from undifferentiated medulloblasts located in the layer granular external of the cerebellum. Within tumors of the posterior fossa, it is the second most common tumor after pilocytic astrocytoma with incidence peaking at age 4. The treatment is multimodal, starting with surgery and stratify patients into low and high risk. The sequence of adjuvant therapy with chemotherapy and radiation therapy is variable in each institution. The current trend with better results is the use of high dose chemotherapy with bone marrow rescue, as well as the reduction of doses of radiotherapy. **Objective:** To report the experience of adjuvant therapy in medulloblastoma and describe the impact forecast of its sequence application.

Material and methods: From January 2005 to December of 2010 were gathered 21 cases, 8 low-risk and 13 high-risk. All patients were treated with conformal teletherapy in a monoenergetic linear accelerator x-ray 6MV with eclipse version 7.3 planning system. Used chemotherapy drugs were vincristine, cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, carboplatin, and etoposide. The treatment of chemotherapy and radiotherapy are stratified according to the low and high risk groups. The method of Kaplan and Meier was used for representation of overall survival. The impact of the prognostic factors was obtained with the logarithmic range test.

Results: For the low-risk cases, follow-up averaged 38.8 months, overall survival at 3 and 5 years was 75%, one case of progression at the level of C7 and T3 was documented. In cases of high risk the follow-up averaged 32.1 months, overall survival at 3 and 5 years was 53% and 38%. Documented one case of posterior fossa local recurrence and 2 cases with persistence of the disease. After the surgery, the factors associated with better survival were less than 1.5 cm² residual tumor ($p=0.05$), stage T2 ($p=0.05$) and more than 3 cycles of chemotherapy as first adjuvant modality ($p=0.03$). Although the dose of neuroaxis radiotherapy to 23.4Gy was not associated with increased risk of locoregional failure, did not have statistical significance ($p=0.06$).

Conclusions: In cases of low-risk medulloblastoma, the phase of radiotherapy treatment which includes escalation of dose to neuroaxis, posterior fossa and surgical bed, is safe and effective, without compromising overall survival and the risk of local failure. In the case of high risk those who managed to get more than 3 cycles of chemotherapy as first modality adjuvant had better overall survival.

Introducción

El meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico primitivo derivado de meduloblastos indiferenciados localizados en la capa granular externa del cerebelo, o bien del centro germinal ubicado en el techo del cuarto ventrículo¹⁻⁴.

Dentro de los tumores de la fosa posterior, es el segundo tumor más común después del astrocitoma pilocítico, tiene un pico de incidencia a los 4 años, representa el 16.8% en edad de 0 a 14 años y 6.7% de 15 a 19 años⁵⁻⁷.

Se asocia con diseminación a líquido cefalorraquídeo y siembras en espacio subaracnoideo en 14% a 43%, los principales sitios de falla local son la fosa posterior 31% y región supratentorial 24%.

La diseminación extraneural se reporta en un 4% a 14%, los sitios más afectados son: hueso (84%), médula ósea (27%), ganglios linfáticos (15%), pulmón (6%) e hígado (5%)⁸⁻¹⁰.

Para su clasificación se utiliza el sistema clínico quirúrgico de Chang, y se catalogan de forma general como casos de bajo riesgo y alto riesgo¹¹⁻¹⁴.

El tratamiento es multimodal, iniciando con cirugía bajo la intención de lograr la resección completa. La secuencia de la terapia adyuvante con quimioterapia y radioterapia varía para cada grupo de riesgo; la tendencia actual es la utilización de altas dosis de quimioterapia con rescate de médula ósea, así como la reducción de dosis de radioterapia.

La presente revisión es un estudio retrospectivo acerca de las modalidades de tratamiento utilizadas en nuestro medio, y su impacto pronóstico de su secuencia de aplicación.

Objetivos primarios

- Reportar la experiencia de tratamiento en meduloblastoma en el Servicio de Radioterapia, del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Describir la sobrevida total con las diferentes modalidades de tratamiento en meduloblastoma tratados en nuestro Hospital.

Objetivos secundarios

Reportar con estadística descriptiva los conceptos oncológicos generales en esta patología.

- Identificar los factores pronósticos relacionados con menor sobrevida total y aumento de riesgo de falla locorreccional.

Material y métodos

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, con diseño factorial para evaluar los tipos de tratamiento neoadyuvante y adyuvante en pacientes con diagnóstico de meduloblastoma.

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo dentro de la unidad hospitalaria.
 - Estudios de diagnóstico y extensión completos.
 - Seguimiento mínimo de 6 meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico e inicio de tratamiento fuera de la unidad hospitalaria.
- Seguimiento inadecuado.

Tabla 1 Estratificación por grupos de riesgo

Factores	Bajo riesgo	Alto riesgo
Extensión de la enfermedad	Líquido cefalorraquídeo negativo Resonancia magnética de médula espinal normal	Líquido cefalorraquídeo positivo Resonancia magnética de médula espinal positiva
Tumor residual	< 1.5 cm ²	> 1.5 cm ²
Edad al diagnóstico	> 3 años	< 3 años

Entre enero de 2005 y diciembre de 2010, se recabaron 21 expedientes de pacientes con diagnóstico de meduloblastoma en el Servicio de Radioterapia del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Procedimientos diagnósticos y estadificación

Los estudios iniciales de extensión incluyen historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio de rutina, gammagrama renal, filtración o depuración de creatinina de 24 horas, serie ósea metastásica, ultrasonido hepático, muestra de líquido cefalorraquídeo, biopsia de médula ósea, tomografía axial computada (TAC) de cráneo, resonancia magnética (RM) de cráneo y neuroeje, audiometría, ecocardiograma y pruebas de función tiroidea. El sistema de estadificación utilizado es de Chang et al., el cual incluye factores de edad, extensión local, tumor residual y metástasis; en base a los datos obtenidos los pacientes se estratifican en dos grupos: los de bajo riesgo y los de alto riesgo (tabla 1).

Tratamiento quirúrgico

Es recomendable la resección quirúrgica completa como tratamiento inicial, la colocación de sistema de drenaje de derivación ventricular se realizó de acuerdo al contexto clínico de cada paciente. La extensión de la cirugía se valoró con estudio de TAC a las 24 a 72 horas del postoperatorio.

Tratamiento con radioterapia

El equipo para tratamiento es un acelerador lineal monoenergético con modalidad de rayos X de 6MV, con sistema de planeación eclipse versión 7.3. El tratamiento con teleterapia se estratificó de acuerdo a los grupos de riesgo.

- Inmovilización, localización y simulación
 - Niños menores de 5 años, requieren anestesia. Posición en decúbito dorsal, en colchón al alto vacío, con máscara termoplástica y marcas radiopacas central y laterales.
 - Niños mayores de 5 años, no requieren anestesia. Posición en decúbito ventral, en colchón al alto vacío, con rampa prona, máscara termoplástica y marcas radiopacas central y laterales.
 - Se realiza estudio de TAC en 2 series. Primera serie: neuroeje, de tipo simple, con cortes de 5 mm. Segunda serie: cráneo, con medio de contraste intravenoso, con cortes de 3 mm. Se complementa con RM de cráneo en sus múltiples secuencias, con cortes de 3 mm.

Tabla 2 Características generales

Parámetros	Bajo riesgo (%)	Alto riesgo (%)	Total
Género			
Masculino	4 (19)	7 (33.4)	11
Femenino	4 (19)	6 (28.6)	10
Edad			
< 3 años	0	1 (4.8)	1
> 3 años	8 (38.1)	12 (57.1)	20
Histología			
Clásico	6 (28.6)	9 (42.8)	15
Desmoplásico	1 (4.8)	4 (19)	5
Anaplásico	1 (4.8)	0	1
Etapas T			
T1	2 (9.5)	0	2
T2	4 (19)	7 (33.3)	11
T3a	1 (4.8)	4 (19)	5
T3b	1 (4.8)	2 (9.5)	3
Etapas M			
M0	8 (38.1)	5 (23.8)	13
M1/2	0	1 (4.8)	1
M3	0	7 (33.3)	7
Tumor residual			
< 1.5 cm ²	8 (38.1)	4 (19)	12
> 1.5 cm ²	0	9 (42.8)	9
Total	8 (38.1)	13 (61.9)	21

Los estudios de TAC y RM de cráneo se fusionan para realizar la planeación de tratamiento.

- Volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo
 - Cráneo: encéfalo, tercio posterior de globos oculares, retina, nervios ópticos y médula espinal cervical hasta nivel de segunda y tercera vértebra cervical.
 - Neuroeje: encéfalo, médula espinal y saco dural.
 - Fosa posterior: límite superior, tienda del cerebelo; límite anterior, apófisis clinoides, clivus; límite posterior, inion; límite inferior, en agujero occipital.
 - GTV: tumor residual, definido en RM ponderada en T1 con gadolinio.
 - CTV: lecho quirúrgico, definido en RM ponderada en T1 con gadolinio. GTV + 0.3-0.5 cm.
 - PTV: CTV más margen de 0.5-1 cm.
 - Órganos de riesgo: cristalinos, ojos, nervios ópticos, quiasma óptico, cócleas, lóbulos temporales, hipófisis, tallo cerebral, glándula tiroideas.
- Dosis y fraccionamiento
 - Casos de bajo riesgo: 3 fases de teleterapia. La primera fase: neuroeje a dosis de 23.4 a 36Gy; segunda fase: incremento a fosa posterior de 12.6 a 19.8Gy; y tercera fase: incremento a lecho quirúrgico o tumor residual de 12.6 a 19.8Gy.
 - Casos de alto riesgo: 2 fases de teleterapia. Primera fase: neuroeje de 23.4 a 36Gy; segunda fase: incremento a fosa

posterior a dosis de 18 a 25.9Gy; incremento a sitios metastásicos en neuroeje de 14 a 14.4Gy.

Tratamiento con quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia también se adaptó de acuerdo al grupo de riesgo, este es recomendado dentro de los primeros 28 días posteriores del acto quirúrgico.

Las dosis de tratamiento con quimioterapia se mencionan a continuación:

Dosis de quimioterapia

Vincristina (Vcr): 1.5 mg/m² (dosis máxima 2 mg), intravenoso directo. Días 0, 7, 14 de cada curso.

Cisplatino (CDDP): 75 mg/m², infusión en 6 horas. Día 0.

Ciclofosfamida (CFA): 1,000 mg/m², infusión en 60 minutos. Días 21 y 22 de cada curso.

Ifosfamida (IFO): 800 mg/m², diario por 5 días.

Carboplatino (Cbp): 350 mg/m², infusión para 60 minutos. Día 1 de cada ciclo.

Etopósido (Vp16): 100 mg/m², infusión en 60 minutos. Diario por 5 días.

Vigilancia

El esquema de vigilancia se realiza con RM cerebral y de neuroeje, anual por 2 años, después sólo por razón clínica necesaria.

Primer año, mensual por 12 meses.

Segundo año, cada 3 meses.

Tercer año, cada 4 meses.

Cuarto año, cada 6 meses.

Quinto año, por una ocasión y alta.

Análisis estadístico

La sobrevida total se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la última valoración o fallecimiento de paciente por cualquier causa.

Para la representación de sobrevida total se utilizó el método de Kaplan-Meier. Las curvas de sobrevida se compararon en grupos con análisis univariado, con la prueba de rangos logarítmicos para los diferentes factores pronósticos.

Resultados

Características generales y estadificación

El total de población lo constituyen 21 pacientes, del género masculino 11 casos (52.4%) y del género femenino 10 casos (47.6%); la edad media al diagnóstico fue de 95 meses (7.9 años), con rango de 30 a 180 meses (2.5 a 15 años). Las características generales se mencionan en la tabla 2.

Cirugía

Todos los pacientes fueron llevados a cirugía, se documentaron 4 casos en hemisferios cerebelosos y 17 casos en línea media (vermis cerebeloso).

Tratamiento con radioterapia

Ya citado en apartado de dosis y fraccionamiento.

Tabla 3 Características de tratamiento

Parámetros	Bajo riesgo (%)	Alto riesgo (%)	Total
Secuencia de tratamiento adyuvante			
RT-QT	6 (28.6)	0	6
QT-RT-QT	0	6 (28.6)	6
QT-RQ/QT-QT	0	4 (19)	4
RT/QT-QT	1 (4.8)	1 (4.8)	2
RT sola	1 (4.8)	2 (9.6)	3
Total	8 (38.1)	13 (61.9)	21

QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Tratamiento con quimioterapia

En los casos de bajo riesgo, sólo un paciente recibió quimioterapia y radioterapia concomitante a base de CFA, Cbp y Vp16. En 7 casos se otorgaron de 4 a 6 ciclos de quimioterapia de consolidación (6 casos con Cbp y Vp16, un caso con CFA, Cbp y Vp16), en un caso no se otorgó quimioterapia (múltiples infecciones).

Para el grupo de alto riesgo, sólo 10 casos recibieron quimioterapia como primera modalidad adyuvante (CFA, Cbp, Vp16=7; IFO, Cbp, Vp16=1; Cbp, Vp16=2) con 1 a 4 ciclos; en 4 casos se otorgó concomitancia (Cbp, Vp16) y 10 casos lograron concluir con quimioterapia de mantenimiento de 3 a 10 ciclos (CFA, Cbp, Vp16=6; Cbp, Vp16=3; IFO, Cbp, Vp16=1).

Las características de tratamiento se mencionan en la tabla 3.

Meduloblastoma de bajo riesgo

Para el grupo de bajo riesgo, se obtuvo un total de 8 casos, el promedio de seguimiento fue de 38.8 meses (rango de 12 a 76 meses).

Al momento actual se encontraron 6 pacientes vivos sin actividad tumoral, un paciente con pérdida de seguimiento sin actividad tumoral a los 12 meses.

Se documentó un caso de progresión a nivel de C7 y hasta T3 a los 16 meses de iniciado el protocolo de vigilancia, para un total de 12.5%. La sobrevida global a 3 y 5 años fue de 75%.

La dosis a neuroeje de 23.4Gy no se asoció con mayor riesgo de falla locorregional ($p=0.06$).

Meduloblastoma de alto riesgo

Para el grupo de alto riesgo, se obtuvo un total de 13 casos, el promedio de seguimiento fue de 32.1 meses (rango de 8 a 60 meses).

Al momento actual se encontraron 5 pacientes vivos sin actividad tumoral, 5 pacientes con pérdida de seguimiento sin actividad tumoral.

Se documentó un caso de recurrencia local a fosa posterior a los 6 meses de iniciado el protocolo de vigilancia, para un total de 7.6%. Finalmente, 2 casos con persistencia de la enfermedad (9.5%) con seguimiento de 8 y 18 meses, respectivamente. Los pacientes que recibieron más de 5 ciclos de quimioterapia de consolidación tuvieron menor riesgo de falla local ($p=0.01$). Y la sobrevida global a 3 y 5 años fue de 53% y 38%, respectivamente.

Tabla 4 Factores pronósticos en sobrevida total

Parámetros	Sobrevida total a 5 años	p
Tumor residual		
< 1.5 cm ²	75%	0.05
> 1.5 cm ²	26%	
Etapa T		
T2	43%	0.05
T3	34%	
Estado de neuroeje		
M0	40%	0.2
M2/3	12%	
Ciclos de quimioterapia adyuvante posquirúrgica		
< 3	17%	0.03
> 3	50%	
Ciclos de quimioterapia adyuvante de consolidación		
< 5	17%	0.1
> 5	75%	

Los factores pronósticos más importantes en relación a sobrevida global se mencionan en la tabla 4.

Discusión

La presente revisión logra abarcar 21 casos con diagnóstico de meduloblastoma, la edad media al diagnóstico en nuestra población fue de 95 meses (7.9 años), el tipo histológico más común fue el de tipo clásico con 15 casos (71.4%), no hay predominio de género.

No fue posible definir cuál es la mejor secuencia de tratamiento para los casos de meduloblastoma de bajo riesgo, ya que en nuestro hospital la tendencia es cirugía seguido de radioterapia y quimioterapia, documentando sobrevida total a 6.3 años de 75%, resultados similares a los reportados en la literatura médica mundial¹⁵⁻²¹.

Sin embargo, los mejores resultados se logran con dosis altas de quimioterapia, rescate de médula ósea y dosis bajas de teleterapia. En un estudio mixto de Gajjar et al. para los casos de riesgo estándar, se otorga radioterapia a neuroeje 23.4Gy, fosa posterior 36Gy, incremento a lecho quirúrgico o tumor primario 55.8Gy. Posterior a 6 semanas se otorga 4 ciclos de altas dosis de quimioterapia (cisplatino, ciclofosfamida, vincristina), seguido de rescate de médula ósea, la sobrevida total a 5 años de 85%²².

De igual forma, Merchant T et al. demostró que las dosis de radioterapia a neuroeje 23.4Gy, FP 36Gy y sitio primario 55.8Gy con inicio de quimioterapia 6 semanas posterior a teleterapia, con 4 ciclos de altas dosis de ciclofosfamida, cisplatino y vincristina, cada ciclo seguido de rescate de células progenitoras, logra sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 83% e incidencia de falla a fosa posterior 4.9%²³.

Para los casos de meduloblastoma de alto riesgo la secuencia de tratamiento en nuestro hospital es cirugía seguido de quimioterapia, radioterapia y quimioterapia adyuvante, los porcentajes de sobrevida total a 3 y 5 años

son de 53 y 38%, resultados equiparables a varios estudios multicéntricos²⁴⁻³⁴.

También para este grupo los mejores resultados se logran con dosis altas de quimioterapia, rescate de médula ósea y teleterapia adaptada a factores pronósticos.

En el estudio mixto de Gajjar et al. ya citado, los casos de alto riesgo reciben dosis radioterapia a neuroeje con M1 de 36Gy, para M2-3 de 39.6Gy, incremento a lecho quirúrgico 55.8Gy. Posterior a 6 semanas, se otorgan 4 ciclos de altas dosis de quimioterapia (cisplatino, ciclofosfamida, vincristina), seguido de rescate de médula ósea, con sobrevida total a 5 años de 70%.

El análisis de los factores pronósticos para el grupo de alto riesgo demostró que, aquellos con mejor sobrevida son los casos con tumor residual menor 1.5 cm² ($p=0.05$) y etapa T2 ($p=0.05$), datos similares a los ya reportados en la literatura médica³⁵⁻⁵⁰.

Es importante mencionar que posterior al acto quirúrgico, aquellos pacientes que lograron recibir más de 3 ciclos de quimioterapia como primera modalidad adyuvante tuvieron mejor sobrevida ($p=0.03$).

El último parámetro analizado fue el número de ciclos de quimioterapia de consolidación, los pacientes que lograron recibir más de 5 ciclos tuvieron menor riesgo de falla local ($p=0.01$), aunque sin lograr impacto en la sobrevida total.

Conclusiones

Para los casos de meduloblastoma de bajo riesgo, la fase de tratamiento con radioterapia que incluye escalamiento de dosis a neuroeje, fosa posterior y lecho quirúrgico, es segura y eficaz, sin comprometer la sobrevida global ni el riesgo de falla local, sin embargo es necesario mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo. A pesar que los casos de alto riesgo tienen un pronóstico desfavorable, en nuestro estudio, aquellos que lograron recibir más de 3 ciclos de quimioterapia como primera modalidad adyuvante tuvieron mejor sobrevida global, el uso de teleterapia conformal con dosis adaptada a factores pronósticos permite buen control locorregional, así como optimizar las condiciones clínicas del paciente para su continuidad de tratamiento. En un futuro será necesario implementar dosis altas de quimioterapia, con rescate de médula ósea para mejorar los resultados terapéuticos.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Dios, por brindarme el don de vivir, conocer, elegir y aprender.

A mis padres y a mis hermanos, por su apoyo incondicional, por brindarme la fortaleza cotidiana para cumplir mis sueños...les agradezco infinitamente.

A mi profesor titular el Dr. Heynar de Jesús Pérez Villanueva por la oportunidad de realizar el curso, por su tolerancia y paciencia, por su calidez humanitaria y su amplia cultura que comparte cada día.

A la Dra. Laura Asúnsolo por compartir sus conocimientos y su experiencia.

A mi compañera de alta especialidad, Dra. Marlene Serrano por su actitud inquisitiva en el proyecto académico.

A los Físicos Noé y Gonzalo, por la mejor disposición de enseñar y compartir.

Al maravilloso equipo de trabajo, Lili, Eugenia, Benjamín, Edgar... por enseñarme que el trabajo en equipo es el éxito.

Al Hospital Infantil de México por ser el hogar de mi formación profesional, a los niños, porque a pesar de su dolor siempre comparten su respuesta con una sonrisa.

Referencias

1. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 772-788.
2. Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D. Embryonal Tumors. Pediatric Central Nervous System Tumors. 2nd edition. USA: Springer; 2010. p. 89-104.
3. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al. Pediatric Radiation Oncology. 5th edition. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 53-63.
4. Lanzkosky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th edition. USA: Elsevier; 2011. p. 647-662.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 2007;114:97-109.
6. McManamy CS, Pears J, Weston CL, et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastoma defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. Brain pathology 2007;17:151-164.
7. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, et al. Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading. Acta Neuropathologica 2006;112:5-12.
8. Tarbell NJ, Friedman H, Kepner J, et al. Outcome for children with high stage medulloblastoma: Results of the pediatric oncology group 9031. Int J of Radiation Oncology Biol Phys 2000;48(Suppl):179.
9. Kleinman GM, Hochberg FH, Richardson EP. Systemic metastases from medulloblastoma: report of two cases and review of the literature. Cancer 1981;48:2296-2309.
10. Miralbell R, Bleher A, Huguenin P, et al. Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. Int J of Radiation Oncology Biol Phys 1997;37(3):523-529.
11. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An operative staging system and megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastoma. Radiology 1969;93:80-87.
12. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, et al. Definition of disease risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic and molecular variables. J Clin Oncology 2011;29:1400-1407.
13. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. J Clin Oncology 2011;29:1408-1414.
14. Rieken S, Gaiser T, Mohr A, et al. Outcome and prognostic factors of desmoplastic medulloblastoma treated within a multidisciplinary treatment concept. BMC Cancer 2010;10:450.
15. Von Hoff K, Hinkes B, Denlein F, et al. Long term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicentre trial HIT 91. European J Cancer 2009;45:1209-1217.

16. Rieken S, Mohr A, Habermehl D, et al. Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011;xx: 1-7.
17. Ellenberg L, McComb JG, Siegel SE, et al. Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumors patients. *Neurosurgery* 1987;21:638-644.
18. Spunberg JJ, Chang CH, Goldman M, et al. Quality of long term survival following irradiation for intracranial tumors in children under the age of two. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1981;7:727-736.
19. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the german prospective randomized trial hit '91. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;46(2):269-279.
20. Bourden VO, Kalifa C, Gentet JC, et al. Standard risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced dose craniospinal radiation therapy: A French society of pediatric oncology study. *J Clin Oncol* 2005;23:4726-4734.
21. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2402-4208.
22. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk adapted craniospinal radiotherapy followed by high dose chemotherapy and stem cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long term results from a prospective, multicenter trial. *Lancet Oncol* 2006;7:813-820.
23. Merchant T, Kun LE, Krasin MJ, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008;70(3):782-787.
24. Suc E, Kalifa C, Brauner R, et al. Brain tumors under the age of three: the price of survival: a retrospective study of 20 long term survivors. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;106:93-98.
25. Duffner PK, Horowitz ME, Krischner JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725-1731.
26. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978-986.
27. Rutkowski S, Gerber NU, VonHoff K, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro-Oncology* 2009;11:201-210.
28. Von Bueren AO, VonHoff K, Pietsch T, et al. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: Results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro-Oncology* 2011;13(6):669-679.
29. Geyer JR, Spotso R, Jennings M, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: A report from the children's cancer group. *J Clin Oncol* 2005;23:7621-7631.
30. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvett A, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005;6:573-580.
31. Grundy RG, Wilne SH, Robinson KJ, et al. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependimoma in children under 3 years: Results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial. *Eur J Cancer* 2010;46:120-133.
32. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *International society of paediatric oncology (SIOP) and the german society of paediatric oncology (GPO). Med Pediatr Oncol* 1995;2:166-178.
33. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:727-734.
34. Verlooy J, Mosseri V, Bracard S, et al. Treatment of high risk medulloblastoma in children above the age of 3 years: A SFOP study. *Eur J Cancer* 2006;42:3004-3014.
35. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: An international Meta-analysis. *J Clin Oncology* 2010;28:4961-4968.
36. Gilbertson RJ, Jaros E, Perry RH, et al. Mitotic Index: a new prognostic factor for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 1997;33(4):609-615.
37. Haberler C, Slavic I, Czech T, et al. Histopathological prognostic factors in medulloblastoma: high expression of surviving is related to unfavourable outcome. *Eur J Cancer* 2006;42:2996-3003.
38. Giordana MT, Schiffer P, Schiffer D. Prognostic factors in medulloblastoma. *Child Nerv Syst* 1998;14:256-262.
39. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS, et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(7):431-436.
40. Gilbertson R, Wickramasinghe C, Hernan R, et al. Clinical and molecular stratifications of disease risk in medulloblastoma. *British J Cancer* 2001;85(5):705-712.
41. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusion from the children's cancer group 921 randomized phase III trial. *J Clin Oncology* 1999;17:832-845.
42. Jenkin D, Shabanah MA, Shail EA, et al. Prognostic factors for medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;47(3):573-584.
43. Mazloom A, Zangeneh AH, Paulino AC. Prognostic factors after extraneural metastasis of medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;78(1):72-78.
44. Albright A, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the children's cancer group. *Neurosurgery* 1996;38(2):265-271.
45. Kombogiorgias D, Sgouros S, Walsh AR, et al. Outcome of children with posterior fossa medulloblastoma: a single institution experience over the decade 1994-2003. *Child Nerv Syst* 2007;23(4):399-405.
46. Roettinger EM. Influence of quality of radiotherapy on prognosis of medulloblastoma. *Radiotherapy Oncol* 1991;18(Suppl. 24):S11.
47. Carrie C, Alapetite C, Mere L, et al. Quality control of radiotherapeutic treatment of medulloblastoma in a multicenter study: The contribution of radiotherapy technique to tumor relapse. *The French Medulloblastoma Group. Radiother Oncol* 1992;24:77-81.
48. Miralbel R, Fitzgerald TJ, Laurie F, et al. Radiotherapy in pediatric medulloblastoma: quality assessment of pediatric oncology group trial 9031. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006;64(5):1325-1330.
49. Gururangan S, Hwang E, Herndon JE 2nd, et al. 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medulloblastoma. *Neurosurgery* 2004;55(6):1280-1288.
50. Hartsell WF, Gajjar A, Heideman RL, et al. Patterns of failure in children with medulloblastoma: effects of preirradiation chemotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;39(1):15-24.