

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**"ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL MÉXICO
QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EXTERNA
DURANTE EL PERIODO DEL 2008 AL 2017 "**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado de Radioterapia para optar al grado y título de Médico Especialista
en Radioterapia

DRA. GABRIELA RAMÍREZ MONTERO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2018

Dedicatoria:

A mi hija Maripaz, porque has sido mi motivo de superación, me has apoyado, escuchado e inspirado a seguir adelante, este es un logro que alcanzamos juntas.

Agradecimientos:

A Dios por dirigir mis pasos hasta aquí, un campo donde muchas veces se sufre el dolor ajeno como propio, pero también donde se llena de satisfacción el poder menguar la carga de quienes padecen de esta enfermedad.

A mis padres, Arturo y Dinnette, por enseñarnos con su ejemplo el amor al trabajo y a lo que se hace, por permitirnos crear nuestros propios sueños y motivarnos a volverlos realidades, por brindarnos de las mejores armas, la educación.

A mi hermana Melissa, por todo su apoyo siempre que lo necesité, y Anita por haber sido mi compañera en esta aventura.

A todas las personas que Dios ha puesto a lo largo de estos cuatro años, pacientes, compañeros y profesores, que me han enriquecido con sus conocimientos y experiencias.

A los doctores Rodríguez y Blanco y las doctoras Esquivel y Ramírez por brindarme su tiempo, sus consejos y conocimientos como tutores y lectores en este trabajo.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Radioterapia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Radioterapia.”

**Decano o Representante del Decano
Sistema de Estudios de Posgrado**

Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez 2-0468-0713
Director de Tesis

Pro. Jessica Esquivel G. 1-1044-0222
Asesora

Roberto 107740385
Director Programa de Posgrado en Radioterapia

Gabriela Ramirez Montero 109770177
Candidata

Índice	
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Índice de Cuadros	vii
Índice de Figuras	viii
Introducción	1
Capítulo I: Aspectos estructurales del estudio	3
1.1 Antecedentes	3
1.1.1 Antecedentes internacionales	3
1.1.2 Antecedentes regionales	4
1.2 Justificación	5
1.3 Delimitación y formulación del problema	6
1.4 Objetivos	6
1.4.1 Objetivo General	6
1.4.2 Objetivos Específicos	7
Capítulo II: Marco Teórico	7
2.1 Generalidades	7
2.1.1 Epidemiología	7
2.1.2 Etiología	8
2.2 Clasificación	8
2.3 Estratificación y factores pronósticos	11
2.3.1 Pacientes con riesgo estándar	11
2.3.2 Pacientes de alto riesgo	12
2.4 Manifestaciones Clínicas	15
2.5 Diagnóstico	16
2.6 Tratamiento	18
2.6.1 Cirugía	19
2.6.2 Quimioterapia	20
2.6.3 Radioterapia	21
Capítulo III: Marco Metodológico	25
3.1 Tipo de estudio	25
3.2 Área de estudio	25
3.3 Población de estudio	25

3.4 Criterios de inclusión y exclusión	25
3.4.1 Criterios de inclusión de los participantes	25
3.4.2 Criterios de exclusión	26
3.5 Fuentes de información primaria y secundaria	26
3.6 Identificación y relación de variables	26
3.7 Proceso de operacionalización de variables	27
3.8 Problema de investigación	28
3.9 Objetivos	29
3.9.1 Objetivo general	29
3.9.2 Objetivos específicos	29
3.10 Selección, técnica e instrumento	30
3. 11 Procedimientos para análisis de la información	30
3.12 Resultados esperados / Limitaciones	30
3.12.1 Resultados esperados	30
3.12.2 Limitaciones	31
<i>Capítulo IV: Análisis y discusión de resultados</i>	32
4.1 Resultados de la investigación	32
<i>Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones</i>	44
5.1 Conclusiones	44
5.2 Recomendaciones	48
<i>Bibliografía</i>	50

Índice de Cuadros

Cuadro No. 1: Clasificación Meduloblastoma WHO 2016	9
Cuadro No. 2: Sumario de los diagnósticos integrados de meduloblastoma.	10
Cuadro No. 3: Sistema modificado de Chang	12
Cuadro No 4: Operacionalización de variables	27
Cuadro No. 5. Esquemas de quimioterapia en adultos	39
Cuadro No. 6: Esquemas de radioterapia suministrada	40
Cuadro No. 7. Efectos adversos de los pacientes tratados con radioterapia	41

Índice de Gráficos

Gráfico No. 1. Distribución de neoplasias malignas del cerebro y cerebelo	32
Gráfico No. 2. Distribución de la población	33
Gráfico No. 3. Distribución por sexo	34
Gráfico No. 4. Distribución etárea por porcentaje	34
Gráfico No. 5. Distribución por grupo etáreo	35
Gráfico No. 6. Distribución según provincia	36
Gráfico No. 7. Distribución según histología	36
Gráfico No 8. Condición de los pacientes	42
Gráfico No. 9. Supervivencia General	42
Gráfico No. 10. Supervivencia Libre de Enfermedad	43

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son relativamente infrecuentes, representando menos del 3% de todas las neoplasias, sin embargo, son considerablemente importantes por varias razones; planteando desafíos únicos en oncología. (2)

En primer lugar, a diferencia de otras patologías, el sistema nervioso central tiene una amplia distribución, haciendo que las presentaciones clínicas del tumor sean difusas y dependientes de la ubicación. En segundo lugar, la gran variedad de tipos de células en el SNC da lugar a una inmensa variedad de hallazgos y grados histológicos tumorales. (2)

Aproximadamente un tercio de los tumores del SNC son lesiones metastásicas, un tercio son gliomas y un tercio son de origen no glial. Los gliomas se originan a partir de células gliales como astrocitos, oligodendrocitos, células ependimales y células del plexo coroideo. El astrocitoma es el glioma más común y se puede subdividir en el tipo pilocítico de bajo grado, el tipo anaplásico intermedio y el glioblastoma de alto grado, siendo este el tipo más común (50% de todos los astrocitomas). Por otro lado, los tumores de células no gliales son un gran grupo heterogéneo de tumores en los cuales el meningioma es el más común. (16)

La edad de presentación es un factor importante para el diagnóstico diferencial, siendo los papilomas del plexo coroideo, los astrocitomas anaplásicos y los teratomas frecuentes debajo de los 2 años y los meduloblastomas, astrocitomas, ependimomas, craneofaringiomas y gliomas los más comunes en la primera década. En adultos, por otra parte, aproximadamente el 50% de todas las lesiones del SNC son metástasis, aunque también son comunes los astrocitomas, glioblastomas, meningiomas, oligodendrogliomas, adenomas hipofisarios y schwannomas. (16)

Cerca del 50% de todos los tumores cerebrales infantiles se ubican en la fosa posterior, sitio que corresponde a la mitad inferior de la bóveda craneal posterior y que es ocupada por el cerebelo y el tallo cerebral. Son los meduloblastomas, astrocitomas de bajo grado del cerebelo, gliomas del tallo cerebral y ependimomas los tipos más comúnmente encontrados en este sitio. (3)

En adultos, particularmente en la fosa posterior, las metástasis deben estar en el top 3 de la lista de diagnóstico diferencial. El hemangioblastoma es el tumor intraaxial primario más común, y supratentorialmente, las metástasis son también los tumores más comunes, seguidos de los gliomas. (16)

El meduloblastoma es una pequeña neoplasia de células azules del cerebelo, y una causa importante de morbilidad y mortalidad en oncología pediátrica. (19) En 1925, Bailey y Cushing lo describen por primera vez. (10) Corresponde al 10 a 20% de los tumores cerebrales en niños y, aunque no tan comúnmente, también pueden ocurrir en adultos. (8)

Aproximadamente el 70% de los pacientes son diagnosticados antes de los 20 años, hay un ligero incremento entre los 20 a 24 años y es raro después de los 40 años. (11)

Las tasas de supervivencia se han visto mejoradas por los avances en los regímenes de tratamiento, alcanzando las tasas de supervivencia a 5 años del 70% para los pacientes con riesgo estándar, sin embargo, las tasas de supervivencia para los pacientes de alto riesgo son tan bajas como el 25%. (10)

Existen datos internacionales previos que han identificado diferencias entre el meduloblastoma de niños y adultos con respecto a la célula de origen, la diferenciación de las células tumorales, las características patológicas, la localización y las respuestas al tratamiento. (13)

Por tanto, un refinamiento adicional a la clasificación de meduloblastoma sería beneficioso, ayudando a reducir los efectos secundarios cognitivos y endocrinos a largo plazo, y ofrecer un tratamiento optimizado para niños con enfermedad agresiva. ⁽¹⁰⁾

Capítulo I: Aspectos estructurales del estudio

1.1 Antecedentes:

1.1.1 Antecedentes internacionales:

De todos los tumores intracraneales primarios, el meduloblastoma representa del 4% a 6%. Es un tumor que se presenta en niños principalmente, diagnosticándose el 85% de los casos en pacientes menores de 18 años, mientras que, en los adultos, representan menos del 1% de las neoplasias malignas intracraneales primarias, siendo una enfermedad rara. ⁽²⁾

Las estrategias de tratamiento en los adultos se han visto limitadas por la baja incidencia de meduloblastoma en esta población, la falta de una estrategia de tratamiento común para estos pacientes y la frecuente aparición de recaídas tardías más de 5 años después del diagnóstico primario ⁽²⁾, por lo que se han empleado protocolos pediátricos de meduloblastoma o protocolos de radioterapia exclusiva, aun sabiendo que los perfiles de toxicidad varían mucho entre niños y adultos, lo que lleva a una toxicidad limitante de la dosis en la mayoría de los adultos tratados con protocolos pediátricos. ⁽¹⁹⁾

Entre los tumores infantiles y los presentados en los adultos, se han documentado contrastes con respecto a la localización, la célula de origen, las características histopatológicas, la diferenciación de las células tumorales y el resultado del tratamiento. ⁽²⁾

Se han encontrado diferencias dependientes de la edad en los perfiles genómicos y su relación con el resultado clínico de los pacientes con meduloblastoma, que apoyan firmemente la hipótesis de diferentes vías moleculares que subyacen a la tumorigénesis del meduloblastoma en adultos, lo que sugiere el requisito inherente de enfoques adaptados a la edad de cada caso para estratificar el riesgo molecular. (4)

Aunque las amplificaciones de oncogenes tienen una frecuencia e impacto pronóstico desfavorable igual en los meduloblastomas pediátricos como en adultos, el patrón de estas aberraciones es diferente. La amplificación de MYC o MYCN, que es extremadamente rara en los adultos, se asocia con una mala supervivencia en el meduloblastoma pediátrico. Las supresiones del cromosoma 6 y la acumulación de catenina nuclear se asociaron fuertemente con un excelente pronóstico en la infancia, pero carece de valor pronóstico en los pacientes adultos y, la pérdida de 10q es un fuerte indicador de mal pronóstico en los adultos, sin embargo, carece de valor pronóstico en el meduloblastoma pediátrico. Estas diferencias permiten separar a los pacientes con un mal resultado y definir un subconjunto de pacientes con pronóstico más favorable que podrían curarse utilizando protocolos pediátricos de riesgo estándar. (4)

1.1.2 Antecedentes regionales

En Costa Rica no existen datos de la frecuencia y características patológicas de los tumores primarios del sistema nervioso central.

En el 2001, se realizó en el Hospital México, una revisión sobre tumores primarios del sistema nervioso central durante un periodo de cuatro años. Se analizaron 912 autopsias, se encontraron 19 casos de tumores primarios del SNC (2.08%), de los cuales 15 fueron en mujeres (79%) y 4 en varones (21%), con un promedio de edad de 49.8 años. Los meningiomas (37%) y glioblastomas (26%) fueron los tipos de tumores más frecuentes, siendo ambos más comunes en mujeres. (1)

Con respecto a los meduloblastomas, a nivel nacional existe un trabajo de investigación no publicado, del Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños, llevado a cabo en el período del 2009 al 2015, en el cual se analizaron las características sociodemográficas y clínicas de pacientes pediátricos menores de 13 años. ⁽¹⁵⁾

Se obtuvo información de 31 pacientes pediátricos, encontrándose que el meduloblastoma fue más frecuente en hombres, con una incidencia mayor en el grupo de 7 a 10 años. Guanacaste, San José y Alajuela, fueron las provincias con mayor incidencia. ⁽¹⁵⁾

En casi la mitad de los pacientes no se pudo determinar el subtipo histológico y, los síntomas más frecuentes fueron la cefalea y los vómitos. En cuanto al tratamiento, la gran mayoría de los pacientes tuvieron una resección macroscópica completa en el acto quirúrgico (según la descripción del neurocirujano), sin embargo, no fue corroborado por imágenes contrastadas. ⁽¹⁵⁾

El 80,6% de los pacientes recibió radioterapia, indicada de acuerdo con la edad al diagnóstico de los pacientes. El grupo de riesgo más frecuente fue el estándar, siendo también el que tuvo mayor sobrevida. ⁽¹⁵⁾

1.2 Justificación:

La importancia de este estudio radica en la poca información que se posee en torno al perfil clínico y epidemiológico de los pacientes diagnosticados con meduloblastoma y tratados con radioterapia externa en nuestro país.

A nivel nacional existe sólo un trabajo de investigación no publicado, en del Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños, llevado a cabo entre los años 2009 al 2015, sobre los meduloblastomas de ese nosocomio, en el cual se analizaron las características sociodemográficas y clínicas de pacientes pediátricos menores de 13 años.

Se propone recolectar información acerca de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de meduloblastoma, la terapéutica empleada, en especial con radiaciones ionizantes y los efectos secundarios agudos asociados a esta terapia, durante el periodo de tiempo establecido para este estudio.

Esta información puede ser utilizada para investigar y optimizar la terapia con radiaciones ionizantes en estos pacientes, sea con carácter curativo o paliativo, y de acuerdo con el protocolo utilizado, con el fin de disminuir los efectos secundarios agudos, o asociar otra medicación paralela, para poder así mejorar los síntomas del paciente durante el tratamiento.

Al darse la terapia con radiaciones ionizantes de los pacientes pediátricos y adultos en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, se estarían evaluando la totalidad de pacientes en el período establecido para este estudio de acuerdo con los registros hospitalarios.

1.3 Delimitación y formulación del problema

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de meduloblastoma que recibieron tratamiento con radioterapia externa en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2017?

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de meduloblastoma atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, que recibieron tratamiento con radioterapia externa en el periodo de enero 2008 a diciembre 2017.

1.4.2 Objetivos Específicos

- a. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
- b. Describir las características clínicas de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico histopatológico.
- c. Identificar los abordajes terapéuticos utilizados (cirugía, quimioterapia, radioterapia).
- d. Describir el esquema radioterapéutico utilizado (intención de tratamiento, dosis recibida, técnica).
- e. Identificar los efectos secundarios agudos en los pacientes tratados con radioterapia externa.
- f. Determinar la frecuencia de supervivencia global relativa y supervivencia libre de enfermedad de la población en estudio.

Capítulo II: Marco Teórico

2.1 Generalidades

2.1.1 Epidemiología

De las neoplasias malignas intracraneales primarias, del 4% al 6% corresponden al meduloblastoma, constituyendo el tumor cerebral maligno más común en niños y adolescentes, siendo que el 85% se diagnostican en pacientes menores de 18 años. ⁽¹³⁾

En adultos es una enfermedad rara, correspondiendo a menos del 1% de las neoplasias intracraneales primarias encontradas en la población mayor de 19 años⁽⁴⁾ y, generalmente lo hacen en la tercera y cuarta décadas de la vida.

Sucede con mayor frecuencia en los hombres (proporción 1.5:1) y comúnmente antes de los 10 años.⁽⁷⁾ Se estima que afecta a 9.6 niños por millón y a 0.54 adultos por millón.⁽¹⁷⁾

2.1.2 Etiología

La mayoría de los meduloblastomas surgen esporádicamente, sin embargo, el 5% de los casos se asocian con una predisposición familiar causada por mutaciones germinales heredadas, encontrándose como una característica de los síndromes Li-Fraumeni, Turcot y Gorlin, los que son causados por mutaciones en la línea germinal en los genes TP53, APC y PTCH, respectivamente.⁽¹⁰⁾

La neurofibromatosis tipos 1 y 2, el síndrome de Rubinstein-Taybi, la anemia de Fanconi y el síndrome de Nijmegen, son otras enfermedades que se han visto relacionadas con una predisposición constitucional al meduloblastoma.⁽⁷⁾

2.2 Clasificación

Anteriormente los meduloblastomas se dividían en dos amplias categorías; el meduloblastoma no desmoplásico, que representa aproximadamente al 85% de los casos, y el meduloblastoma desmoplásico, constituyendo el restante 15%. Los meduloblastomas no desmoplásicos comprenden el tipo clásico, el de células grandes (4%), el melanótico (1%) y el anaplásico. Por su parte, los meduloblastomas desmoplásicos muestran nódulos dispersos rodeados por regiones internodulares desmoplásicas.⁽⁵⁾

Actualmente, en la era molecular, la OMS en su más reciente clasificación del 2016, realiza una reestructuración en la clasificación de los Tumores del

Sistema Nervioso Central, generando un avance tanto conceptual como práctico, utilizando parámetros moleculares además de la histología, para definir muchas entidades tumorales, principalmente en los gliomas difusos, los meduloblastomas y otros tumores embrionarios. Lo anterior con el objetivo de producir entidades de diagnóstico estrechamente definidas y biológicamente homogéneas, que conduzcan a una mayor precisión diagnóstica, un mejor manejo del paciente y determinaciones más precisas del pronóstico y respuesta al tratamiento. ⁽⁶⁾

Según sus características histológicas se clasifican en meduloblastoma clásico, meduloblastoma desmoplásico/nodular, meduloblastoma de nodularidad extensa y meduloblastoma de células grandes o anaplásico. ⁽⁶⁾ (Cuadro No. 1)

Cuadro No. 1: Clasificación Meduloblastoma WHO 2016

Clasificación	Subclasificación
Meduloblastoma genéticamente definido	MB WNT activado MB SHH activado y TP53 mutado MB SHH activado y TP53 nativo MB sin WNT/sin SHH MB grupo 3 MB grupo 4
Meduloblastoma histológicamente definido	MB Clásico MB Desmoplásico/nodular MB Nodularidad extensa MB Células grandes/anaplásico
Meduloblastoma NOS	
Fuente: WHO 2016	

De esta manera, hoy día los meduloblastomas se clasifican según sus características genéticas en meduloblastomas WNT activado, meduloblastomas SHH activado y sus subgrupos TP53 mutado o nativo; y los meduloblastomas sin mutaciones WNT ni SHH, nominados Grupo 3 y Grupo 4. ⁽⁶⁾

El WNT (vía del sitio de integración relacionado con Wingless) y SHH (Sonic Hedgehog) fueron nombrados por las vías de señalización que se cree

desempeñan un papel destacado en la patogénesis de ese subgrupo, mientras que a los dos restantes se les otorgó nombres genéricos hasta que su biología subyacente esté mejor delineada. ⁽¹⁸⁾

Estas variantes genéticas e histológicas se asocian con dramáticas diferencias pronósticas y terapéuticas, por lo que se sugiere realizar un diagnóstico integrado que incluya tanto el grupo molecular como el fenotipo histológico. En este sentido los diagnósticos integrados clínicamente más relevantes y sus respectivas características son resumidos por la WHO 2016 como se representa en el Cuadro No. 2. ⁽⁶⁾

Cuadro No. 2: Sumario de los diagnósticos integrados de meduloblastoma, con correlaciones clínicas

Perfil genético	Histología	Pronóstico
MB WNT activado	Clásico	Tumor de bajo riesgo, morfología clásica encontrada en casi todos los tumores WNT activado
	Células grandes/anaplásico (muy raro)	Tumor de significancia clinicopatológica incierta
MB SHH activado y TP53 mutado	Clásico	Tumor de alto riesgo poco común
	Células grandes/anaplásico	Tumor de alto riesgo, prevalente en niños de 7-17 años
	Desmoplásico/nodular (muy raro)	Tumor de significancia clinicopatológica incierta
MB SHH activado y TP53 nativo	Clásico	Tumor de riesgo estándar
	Células grandes/anaplásico	Tumor de significancia clinicopatológica incierta
	Desmoplásico/nodular	Tumor de bajo riesgo en niños, prevalecen en niños y adultos
	Nodularidad extensa	Tumor de bajo riesgo en infancia
MB sin WNT/sin SHH MB grupo 3	Clásico	Tumor de riesgo estándar
	Células grandes/anaplásico	Tumor de alto riesgo
MB sin WNT/sin SHH MB grupo 4	Clásico	Tumor de riesgo estándar, morfología clásica encontrada en casi todos los tumores del grupo 4
	Células grandes/anaplásico	Tumor de significancia clinicopatológica incierta

Cuadro No. 2: Sumario de los diagnósticos integrados de meduloblastoma, con correlaciones clínicas

Perfil genético	Histología	Pronóstico
Fuente: WHO 2016		

2.3 Estratificación de riesgo y factores pronósticos:

A nivel internacional en los últimos años, las tasas de supervivencia general han mejorado, las tasas de mortalidad se mantienen significativas, pero los sobrevivientes a menudo sufren secuelas neurológicas, endocrinológicas y sociales como resultado de las opciones de tratamiento actuales. ⁽⁹⁾

En nuestro país, estos datos son desconocidos hasta el momento.

Ha habido una evolución en cuanto a la comprensión de los factores pronósticos y la estratificación del riesgo en el meduloblastoma. Históricamente, la extensión de la enfermedad y la edad del paciente en el momento del diagnóstico han sido los factores más importantes para los resultados, sin embargo, en la actualidad existen estudios adicionales que han resaltado la importancia de los marcadores moleculares y la histopatología para determinar el pronóstico, lo que puede constituir la base para una mejor estratificación pretratamiento del riesgo. ⁽¹¹⁾

Los factores pronósticos que se han considerado hasta la fecha son:

- a. El grado de resección quirúrgica:

La resección quirúrgica completa se considera el mejor factor pronóstico. La escisión macroscópica del tumor se define como la ausencia de lesión residual en la primera resonancia magnética postoperatoria (48-72 h). ⁽⁷⁾

b. Extensión de la enfermedad:

La presencia de metástasis en el diagnóstico en base a hallazgos radiológicos y análisis de LCR, establecen M0 cuando no hay diseminación al LCR, y M1 a M4 cuando existe enfermedad diseminada. ⁽⁷⁾

Los criterios de Chang modificados, que se basan en el tamaño del tumor primario y la extensión al sistema nervioso y la diseminación extraneural, son útiles para estimar el pronóstico, que es cada vez peor en presencia de una enfermedad más avanzada. ⁽¹¹⁾ (Cuadro No. 3)

Cuadro No. 3: Sistema modificado de Chang para el diagnóstico de meduloblastoma

Extensión del tumor	
T1	Tumor de menos de 3 cm de diámetro.
T2	Tumor mayor de 3 cm de diámetro.
T3 a	Tumor de más de 3 cm de diámetro con extensión al acueducto de Sylvius y / o el foramen de Luschka
T 3 b	Tumor de más de 3 cm de diámetro con extensión inequívoca en el tallo cerebral
T4	Tumor de más de 3 cm de diámetro con extensión más allá del acueducto de Sylvius y / o más allá del foramen magnum
No se tiene en cuenta el número de estructuras invadidas o la presencia de hidrocefalia.	
La T3b se puede definir mediante la demostración intraoperatoria de la extensión del tumor en el tallo cerebral en ausencia de evidencia radiográfica.	
Grado de Metástasis	
M0	No hay evidencia de metástasis subaracnoidea gruesa o hematógena.
M1	Células tumorales macroscópica encontradas en el líquido cefalorraquídeo.
M2	Siembra nodular macroscópica demostrada en el espacio subaracnoideo cerebeloso / cerebral o en el tercer ventrículo lateral o lateral
M3	Siembra nodular gruesa en el espacio subaracnoideo espinal.

Cuadro No. 3: Sistema modificado de Chang para el diagnóstico de meduloblastoma

M4	Metástasis fuera del eje cerebroespinal.
Fuente: De Chang, CH, Housepain, EM, Herbert, C, Radiology 1969; 93: 1351, y Cohen, ME, Duffner, PK (Eds). Tumores cerebrales en niños, 2ª ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1994, pág. 187.	

Un ensayo de 188 niños encontró que los pacientes sin enfermedad metastásica (M0) tienen una supervivencia a 5 años de 70%, los M1 de 57% y aquellos con enfermedad M2, M3 o M4 de 40%. Similares resultados se observaron en una segunda serie de 173 pacientes con meduloblastoma, de los cuales el 84% tenía menos de 15 años, donde la supervivencia a 5 años de aquellos con enfermedad M0 o M1 fue del 78% en comparación con el 21% en pacientes con M2 o M3. Por su parte, las metástasis extraneurales, aunque son raras, se asocian con un peor pronóstico, principalmente aquellas localizadas en pulmón o hígado. ⁽¹¹⁾

c. Edad:

La relación entre la edad y el resultado en el meduloblastoma no es lineal, y los pacientes en los extremos de la distribución por edades, es decir, lactantes, niños pequeños y adultos, son peores que los del medio. ⁽¹¹⁾

Los niños menores de 3 años tienen muy mal pronóstico, probablemente debido a la extensión del tumor que dificulta la escisión completa y a la dificultad de administrar radioterapia a esta edad. ⁽⁷⁾ La supervivencia a largo plazo y la calidad de vida de los sobrevivientes se ven afectadas negativamente por este factor. Se estima que la supervivencia libre de progresión a 5 años es del 32% en niños de entre 1,5 y 3 años, y del 58% en los niños de 3 años y más. ⁽¹¹⁾

d. Histopatología:

El grupo histológico también influye en el pronóstico, se ha observado que el meduloblastoma con gran nodularidad se asocia a un pronóstico favorable, mientras que el tipo anaplásico con mal pronóstico. El meduloblastoma con gran nodularidad está relacionado con el subtipo desmoplásico / nodular, pero el primero tiene un mejor pronóstico, aunque ambos tumores son histológicamente más favorables que las otras variantes. El subtipo anaplásico muestra el mayor grado de atipia, y su variante de células grandes también tiene un mal pronóstico. (7)

e. Marcadores moleculares:

Los tumores que muestran la activación de la vía del sitio de integración relacionado con Wingless son los que tienen el mejor pronóstico, mientras que los tumores del Grupo 3, que son los que presentan la amplificación del protooncogén MYC tienen el peor pronóstico. Por otro lado, tienen un pronóstico intermedio los tumores con activación de la vía de Sonic Hedgehog (SHH) y los del Grupo 4, con la excepción de los tumores de SHH que contienen mutaciones de TP53, que se asocian con un pronóstico particularmente malo. (11)

Los tumores del Grupo 3 son excepcionalmente raros en adultos, mientras que los tumores SHH comprenden aproximadamente dos tercios de los casos en este grupo de edad. (3)

De acuerdo con estos parámetros, los pacientes se dividen en dos grupos de riesgo: (7)

2.3.1 Pacientes con riesgo estándar: mayores de tres años, enfermedad no metastásica en el momento del diagnóstico (M0) y resección total o casi total (tumor residual $<1.5 \text{ cm}^3$). (7)

2.3.2 Pacientes de alto riesgo: presentan al menos una de estas características: menores de 3 años, metástasis en el momento del diagnóstico o tumor residual > 1.5 cm³. (7)

2.4 Manifestaciones Clínicas

Los meduloblastomas surgen del vérmix de la línea media, la ubicación más común, y crecen hacia el IV ventrículo. La ubicación hemisférica cerebelosa es más común en adultos y niños mayores. Esta diferencia en la localización según la edad se debe a que inicialmente la migración de las células de origen comienza desde el velo medular posterior hacia una ubicación superior, cerca de la línea media, dando lugar a los tumores centrados en el vérmix; más adelante en la vida, las células migran lateralmente, por lo que en pacientes mayores el tumor aparece en el hemisferio. Las localizaciones menos comunes se presentan a nivel del IV ventrículo (3%) y supratentorial (2%). (7)

Las manifestaciones clínicas van a depender de la edad del paciente y la extensión local o diseminada de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presenta signos y síntomas de presión intracraneal elevada debido a la hidrocefalia secundaria a la obstrucción de las vías del líquido cefalorraquídeo (LCR) a nivel del cuarto ventrículo y el acueducto de Silvio. (10)

Un 80% se presenta entonces con hidrocefalia obstructiva y sus síntomas resultantes como cefalea, vómitos, papiledema, irritabilidad, diplopía nistagmus, y aumento del perímetro cefálico en niños más pequeños. (7)

A menudo estos síntomas son progresivos de semanas a meses, y no es raro que los pacientes tengan un período sintomático prolongado antes del diagnóstico inicial. (18)

Cuando la lesión se localiza en el vérmix se va a producir una ataxia acompañada frecuentemente de espasticidad e inestabilidad de la marcha. La

ubicación lateral, se manifiesta con ataxia de las extremidades y disdiadocoquinesis y es más común en niños mayores y adultos. (7)

Los niños muy pequeños pueden presentar irritabilidad, ensanchamiento de las suturas craneales, aumento de la circunferencia de la cabeza o el signo del "sol poniente". (10)

Aproximadamente un tercio de los meduloblastomas metastatizan en todo el sistema nervioso central siguiendo las vías del líquido cefalorraquídeo. (11) La enfermedad diseminada se manifiesta de acuerdo con la ubicación metastásica e incluyen signos y síntomas de compresión de la médula espinal, que resultan de la diseminación al canal espinal o convulsiones cuando hay diseminación hemisférica. (18)

Al momento del diagnóstico, un 40% de los pacientes puede presentar enfermedad metastásica (18) y manifestarse como dolor de espalda o debilidad de las extremidades inferiores. (10)

Las leptomeninges espinales son un sitio frecuente de diseminación, observándose en 20 a 25% de los pacientes. (11) Aunque las metástasis extraneurales de los tumores del SNC son raras, son características del meduloblastoma, con una prevalencia cercana al 7%, afectando la médula ósea en un 77%, seguida de ganglios linfáticos en un 33%. (7) También se pueden observar metástasis pulmonares o hepáticas. (11)

2.5 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la revisión de la muestra macroscópica tomada por biopsia, revisada por un patólogo mediante hallazgos microscópicos y de tinción inmunohistoquímica. (7)

Los signos y síntomas de hidrocefalia son la base clásica del diagnóstico asociado a la presencia de una masa localizada en el IV ventrículo del cerebro.

La ubicación más común del meduloblastoma en niños es el vérmix de la línea media, extendiéndose hacia el IV ventrículo; mientras que en los adultos y niños mayores la ubicación hemisférica cerebelosa es la más común. Por otro lado, las lesiones ubicadas en el IV ventrículo y el compartimiento supratentorial son las localizaciones menos comunes, encontrándose en un 3% y 2%, respectivamente. (7)

En la tomografía computarizada (TC) se muestra como una lesión hiperatenuante debido a su alta celularidad, con calcio presente en un 22% y edema peritumoral de forma variable, además puede mostrar complicaciones tumorales, como el grado de hidrocefalia y signos de hipertensión intracraneal. (7)

En la resonancia magnética (RM) en las secuencias T1 se muestra como una lesión hipointensa, mientras que en las secuencias T2 isointensa, es predominantemente homogéneo, con poco componente necrótico, hemorrágico o cálcico. Se prefiere preoperatoria o dos semanas después de la cirugía. (7)

En el abordaje inicial también debe evaluarse la diseminación del líquido cefalorraquídeo, ya que el meduloblastoma es un tumor con una alta tasa de diseminación hacia el neuroeje, y se realiza mediante punción lumbar aproximadamente 15-20 días después de la cirugía. (7)

La RM del neuroeje tiene mayor precisión diagnóstica que el análisis citológico de LCR en la detección de meduloblastoma; en este aspecto, se ha demostrado que la citología del LCR no muestra un tumor diseminado cuando la RM del neuroeje es negativa. Generalmente incluye secuencias T1 con gadolinio, con o sin supresión grasa y la proyección de imagen de difusión, que parece ser más sensible que la imagen de contraste en la detección de meduloblastoma diseminado. (7)

2.6 Tratamiento

La única estratificación de pacientes con meduloblastoma que se realiza actualmente con fines terapéuticos, se basa en la dicotomía clínica, en la que la enfermedad metastásica al momento de la presentación, edad menor de 3 años o tumor residual de $> 1,5 \text{ cm}^3$ en la resonancia magnética categoriza a los pacientes como de alto riesgo. ⁽¹⁰⁾

El tratamiento consiste en un enfoque de modalidad combinada que incluye resección quirúrgica segura máxima, la radioterapia tanto en el sitio del tumor como en el eje cráneoespinal, y quimioterapia sistémica. La supervivencia a largo plazo ahora se logra en aproximadamente tres cuartos de los pacientes, pero cada componente de la terapia puede causar complicaciones tardías que tienen un efecto profundo en la calidad de vida de los sobrevivientes. ⁽¹¹⁾

A nivel internacional, las tasas de curación han mejorado constantemente en las últimas tres décadas. Actualmente en los niños, la terapia multimodal empleada puede curar a más del 80% de los pacientes con enfermedad de riesgo estándar y más del 60% con presentaciones de alto riesgo, comparado con el 40% de los pacientes tratados hace tres décadas. ⁽¹²⁾

En los adultos de bajo riesgo, la tasa de supervivencia libre de progresión y de supervivencia general a 10 años son de 46% y 65%, respectivamente. Mientras que, en aquellos con enfermedad de alto riesgo, las tasas de supervivencia general y libre de progresión a 4 y 10 años fueron de 68% y 36%, y 89% y 45 %, respectivamente. ⁽¹¹⁾

Al ser el meduloblastoma poco frecuente en adultos, no hay estudios aleatorios en los que basar las recomendaciones de tratamiento, en particular con respecto al papel de la quimioterapia, por lo que se utiliza la amplia experiencia que existe en niños y se emplea una combinación de resección máxima segura, radioterapia cráneoespinal con refuerzo en la fosa posterior y quimioterapia multiagente. ⁽¹¹⁾

En el 2011 se realizó un análisis de 66 pacientes con meduloblastoma, de los cuales 42 pacientes (64%) eran pediátricos (18 años) y 24 pacientes (36%) eran adultos. La resección del tumor se realizó en todos los pacientes y se completó en 47%. Todos los pacientes se sometieron a irradiación cráneoespinal postoperatoria (dosis cráneoespinal mediana de 35.5 Gy con refuerzos adicionales en la fosa posterior hasta 54.0 Gy) y 47pacientes recibieron quimioterapia, incluyendo 21 en los que se administró quimioterapia antes de la radioterapia. Se siguieron durante 93 meses, observándose una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión local y distante de 73%, 62% y 77% a los 60 meses.⁽¹⁴⁾

2.6.1 Cirugía

La cirugía es el componente fundamental del tratamiento, dada la importancia pronóstica del grado de escisión quirúrgica. Las técnicas quirúrgicas modernas, como la neuronavegación asistida por computadora, han permitido la resección tumoral completa o casi completa en la gran mayoría de los casos. Además, las mejoras en la atención neuroquirúrgica y el uso de dexametasona perioperatoria han llevado a una reducción de la mortalidad quirúrgica muy por debajo del 5%. ⁽¹²⁾

La anatomía única del tumor y lo que se puede resear de manera segura y sin incurrir en un déficit neurológico, determina el grado de resección indicado, como ocurre con todos los tumores en las áreas elocuentes del cerebro. ⁽¹⁸⁾

Se han realizado muchos estudios que respaldan una relación del grado de resección con la supervivencia libre de eventos. El análisis de Albright et al, determinó que un tumor residual medido radiográficamente de menos de 1,5 cm³ se asoció con una mejoría en la supervivencia libre de progresión a 5 años de más del 20% en pacientes con enfermedad M0 y una diferencia del 11% para todos los pacientes independientemente de la edad, etapa M o cualquier otro factor medido. ⁽¹⁸⁾

En cuanto a los meduloblastomas ubicados en el tallo cerebral, la resección agresiva no está indicada debido al alto potencial de morbilidad que conlleva este enfoque, así como a la alta sensibilidad del tumor a la radiación y la quimioterapia. Los investigadores no han encontrado diferencias en el resultado entre la resección tumoral completa y tumor residual $> 1.5 \text{ cm}^3$.⁽¹⁷⁾

Hasta el 20% de los pacientes desarrolla un problema postoperatorio particular, el llamado Síndrome de la Fosa Posterior (mutismo acinético) que se caracteriza por mutismo, debilidad de las extremidades, parálisis de pares craneales, cambios de personalidad y movimientos involuntarios. Aunque la causa no está clara, parece ocurrir principalmente cuando la cirugía involucra el vérmix cerebeloso inferior, y afecta particularmente a niños muy pequeños. La evidencia reciente sugiere que una proporción significativa de sobrevivientes tienen un déficit de habla demostrable, como la disartria, con un número que tiene ataxia persistente, disfunción cognitiva o déficits del nervio craneal, aunque el mutismo y los problemas asociados generalmente mejoran.⁽⁹⁾

Otro problema postoperatorio es la hidrocefalia, que se presenta entre 10% y 40% de los pacientes y requiere derivación de LCR. La Regla Canadiense de Predicción Preoperatoria para Hidrocefalia (CPPRH), desarrollada por Riva-Cambrin et al., se utiliza para predecir preoperatoriamente la dependencia de la derivación, lo que puede ayudar en la planificación quirúrgica y el asesoramiento al paciente. Es importante agilizar la colocación de la derivación y no retrasar las terapias adyuvantes, especialmente si se ha producido una diseminación leptomeníngea o metástasis.⁽¹⁸⁾

2.6.2 Quimioterapia

La quimioterapia se puede utilizar en el tratamiento inicial, la terapia de mantenimiento o para la enfermedad recurrente y, puede permitir evitarse el uso de radiación en niños < 3 años. Existen varios regímenes para el tratamiento inicial, siendo el estándar de 4 a 9 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino posterior a la radiación.⁽¹⁸⁾

Muchos ensayos previos que investigan los regímenes de quimioterapia y radioterapia han comparado los resultados según el tipo histológico. Sin embargo, los tipos histológicos y los subgrupos moleculares no han sido completamente congruentes. ⁽¹⁸⁾

En la actualidad, los agentes dirigidos para cada uno de los cuatro subgrupos moleculares se están estudiando en modelos clínicos y preclínicos; los más estudiados son los antagonistas del receptor SMO, como el vismodigib, que han demostrado cierta utilidad en ambos modelos preclínicos y clínicos. ⁽¹⁸⁾

En la actualidad existe una amplia aceptación del beneficio de la quimioterapia en el tratamiento del meduloblastoma pediátrico, que es claramente un tumor quimiosensible, como se demostró en varios estudios de fase II. Se han investigado una variedad de diferentes fármacos y combinaciones de fármacos en estudios de fase III, que incluyen lomustina (CCNU), los derivados del platino (cisplatino y carboplatino), etopósido y agentes alquilantes como la ciclofosfamida. ⁽⁹⁾

La quimioterapia adyuvante en adultos se asocia con una mejor supervivencia en comparación con la radioterapia cráneoespinal exclusiva. Su beneficio en el riesgo estándar es menos claro que en los niños, debido a la toxicidad considerablemente mayor y, a que hay menos urgencia de reducir la dosis total de radiación al sistema nervioso. Cuando se usan regímenes de quimioterapia multiagente junto con la radioterapia, se requieren modificaciones de la dosis en casi todos los pacientes, y los pacientes mayores tienen un mayor riesgo de toxicidad. ⁽¹¹⁾

2.6.3 Radioterapia

La propensión de este tumor a propagarse a través de las vías del líquido cefalorraquídeo condujo a la adopción temprana de la radioterapia cráneoespinal. Los intentos de omitir el componente craneal o espinal de la

radioterapia han resultado en una inaceptable tasa de fallo supratentorial y/o espinal. ⁽⁹⁾

Los menores de 3 años constituyen un grupo único en el que el estándar actual de atención es la quimioterapia sola como tratamiento adyuvante de primera línea, omitiendo la radioterapia para así poder evitar los resultados neurocognitivos a largo plazo asociados con las dosis típicas de irradiación cráneoespinal en pacientes tan jóvenes. ⁽⁹⁾

En la planificación de la radiación, la administración óptima de la radioterapia cráneoespinal es un desafío importante, principalmente al garantizar una dosis precisa de la unión de los campos craneales y espinales. Aunque en la mayoría de los centros se ha utilizado un enfoque conformacional tridimensional de la radioterapia para administrar radiación a la fosa posterior con el fin de limitar la dosis de radiación al cerebro supratentorial, existe un interés creciente en el uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para tratar la fosa posterior. ⁽⁹⁾

La radioterapia de intensidad modulada utiliza múltiples campos definidos por un sistema de planificación generado por computadora y se asocia con una mejor preservación de estructuras como la cóclea y el eje hipotálamo-hipofisario. ⁽⁹⁾

En América del Norte principalmente, la terapia con haz de protones se utiliza para tratar a los niños con meduloblastoma ya que permite distribuciones de dosis extremadamente ajustadas, lo que puede ser beneficioso con respecto a la fosa posterior y los componentes espinales de la radioterapia. ⁽⁹⁾

No está claro si irradiar toda la fosa posterior es necesario. Una sola institución ha demostrado tasas de control local usando un volumen limitado al lecho tumoral, comparables con los resultados alcanzados con la radioterapia completa de la fosa posterior. ⁽⁹⁾

En Europa ha habido un interés muy reciente en el uso de la radioterapia hiperfraccionada, usando fracciones de dos veces al día que teóricamente pueden aumentar la dosis al tumor sin un aumento en los efectos tardíos al tejido nervioso normal. Un estudio observacional francés ha evaluado este abordaje en pacientes con riesgo estándar obteniendo excelente control tumoral. ⁽⁹⁾

La atención a la calidad de la radioterapia es fundamental para el manejo exitoso del meduloblastoma. Varias series han demostrado una mayor tasa de fracasos subfrontales en pacientes que recibieron radiación subóptima a la lámina cribosa. La fusión de imágenes de resonancia magnética con el TC de simulación pueden mejorar más la calidad de la radioterapia. ⁽⁹⁾

Existe un posible efecto perjudicial del retraso de la radioterapia, por lo que se acepta ampliamente que en el manejo del meduloblastoma de riesgo estándar se comience la radioterapia al menos 40 días posterior a la cirugía. El ensayo SIOP PNET 3 demostró que los retrasos en la finalización de la radioterapia también se han asociado con un aumento en la tasa de falla del tratamiento. ⁽⁹⁾ También se ha visto que iniciar el tratamiento de radioterapia más allá de 28 días desde la cirugía, afecta de manera significativa el control local y distante, además de asociarse a una supervivencia general más corta. ⁽¹⁴⁾

En la población pediátrica, algunos autores proponen agrupar pacientes para incluirlos en los diferentes tratamientos, una de estas propuestas es:

- a. *Riesgo estándar en niños mayores de tres años:* Irradiación craneoespinal con radiación aumentada a la fosa posterior, junto con diferentes regímenes de quimioterapia según el protocolo en el que esté inscrito o el protocolo en proceso. Un porcentaje significativo de estos pacientes son curables. ⁽⁷⁾

- b. *Alto riesgo en niños mayores de tres años:* Intensificación de la radioterapia y la quimioterapia con regímenes modificados en comparación con el grupo anterior. ⁽⁷⁾

- c. *Meduloblastoma en niños menores de tres años:* Protocolos que se revisan continuamente debido a la relativa rareza de este tumor en este grupo de edad. Aunque la radioterapia presenta efectos particularmente adversos en estos pacientes, parecen beneficiarse de la radioterapia de protones. ⁽⁷⁾

Los adultos también se estratifican en grupos de riesgo según la extensión de la resección quirúrgica y la presencia o ausencia de enfermedad diseminada o metastásica. ⁽¹¹⁾

Bajo el esquema anterior, el estándar de tratamiento sobre la base de la población pediátrica es:

- a. *Pacientes de riesgo estándar:* 54-55.8 Gy a la fosa posterior o al lecho quirúrgico con dosis reducidas de 23.4 Gy al neuroeje, seguida de quimioterapia adyuvante. ⁽¹⁸⁾

- b. *Pacientes de alto riesgo:* 54-55.8 Gy a la fosa posterior o en el lecho quirúrgico con dosis altas de 36 Gy al neuroeje, seguido de quimioterapia adyuvante. ⁽¹⁸⁾

Sin embargo, este esquema clásico es probable que sea modificado o suplantado por un esquema dependiente de subgrupos moleculares, como se sugiere en un reciente documento de consenso de Ramaswamy et al. ⁽¹⁸⁾

Capítulo III: Marco Metodológico

3.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, descriptivo de corte transversal, no intervencional, de registros médicos.

3.2 Área de estudio

La investigación se efectuó en el Servicio de Radioterapia del Hospital México.

3.3 Población de estudio

Todos los pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de meduloblastoma atendidos en el Hospital México, que hayan recibido radioterapia externa como modalidad de tratamiento en el periodo de enero 2008 a diciembre 2017.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1 Criterios de inclusión de los participantes:

- a. Rango de edad: De 1 a menos de 65 años.
- b. Género: masculino, femenino, indeterminado.
- c. Etnia: todas.
- d. Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: El trabajo utiliza datos recopilados de expedientes de pacientes pediátricos y adultos con el diagnóstico de meduloblastoma, que en el periodo de tiempo establecido para este estudio hayan ameritado radioterapia.
- e. Pruebas de laboratorio y Gabinete: No se utilizarán como variables de este estudio datos de laboratorio o gabinete.
- f. Otros: ninguno.

3.4.2 Criterios de exclusión:

Pacientes cuyos expedientes clínicos no contribuyan con al menos el 50% de la información necesaria de las hojas de recolección de datos de acuerdo con las variables que se quieren estudiar, y que por ello pueda interferir con un análisis adecuado de la información.

3.5 Fuentes de información primaria y secundaria

Las fuentes de información primaria fueron los expedientes clínicos y las cartillas de tratamiento de radioterapia de cada paciente.

Las fuentes de información secundaria provienen de artículos científicos, libros y páginas de internet.

3.6 Identificación y relación de variables

Se analizaron doce variables cualitativas (sexo, provincia de residencia, histología del tumor según reporte de biopsia por patología, grupo de riesgo, localización anatómica, tratamiento recibido, técnica de radioterapia, posicionamiento durante el procedimiento, uso de inmovilizador para posicionamiento, efectos secundarios agudos) y cinco cuantitativas (edad del paciente al diagnóstico, dosis total de radioterapia aplicada en Grays, número de sesiones de radioterapia recibidas, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global relativa).

3.7 Proceso de operacionalización de variables

Cuadro 4. Operacionalización de variables.

Nombre de variable	Significado	Descripción	Clasificación
Sexo	Sexo	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal
Edad	Edad del paciente al momento del diagnóstico	Edad en años y meses	Cuantitativa continua
Provincia de residencia	Distribución según las 7 provincias del territorio nacional	1. San José 2. Alajuela 3. Cartago 4. Heredia 5. Guanacaste 6. Puntarenas 7. Limón	Cualitativa nominal
Tipo histológico	Histología del tumor según reporte en el expediente	Histología del tumor: _____	Cualitativa nominal
Grupo de riesgo	Riesgo definido por la edad, grado de resección quirúrgica y presencia de metástasis	1. Estándar 2. Alto	Cualitativa nominal
Localización anatómica	Localización anatómica del tumor	1. Supratentorial 2. Fosa Posterior 3. Diseminado 4. Otro: _____	Cualitativa nominal
Tratamiento recibido	Tratamiento recibido como parte del manejo terapéutico	1. Quimioterapia 2. Radioterapia 3. Cirugía. 4. Otro: _____	Cualitativa nominal
Protocolo de quimioterapia	Medicamento o conjunto de medicamentos como parte de un protocolo empleados para tratar el tumor	1. SIOP 2. COG 3. Otro: _____	Cualitativa nominal
Tipo de cirugía	Procedimiento quirúrgico realizado para tratar el tumor	1. Irresecable 2. Resección parcial 3. Resección completa 4. Otra: _____	Cualitativa nominal
Técnica de radioterapia	Procedimiento o conjunto de reglas, normas o protocolos de radioterapia que tiene como objetivo obtener un resultado determinado y efectivo.	1. 2D 2. 3DC 3. IMRT/VMAT 4. Otra: _____	Cualitativa nominal

Cuadro 4. Operacionalización de variables.

Dosis Radioterapia	Dosis total de radioterapia aplicada en Grays	_____ Gy	Cuantitativa continua
Sesiones de radioterapia	Sesiones de radioterapia recibidas.	Número de sesiones de radioterapia recibidas: _____	Cuantitativa discreta
Posicionamiento durante el procedimiento.	Posición del paciente para la aplicación de radioterapia.	1. Decúbito supino 2. Decúbito prono 3. Otra: _____	Cualitativa nominal
Uso de inmovilizador para posicionamiento	Uso de máscara termoplástica o moldes para posicionamiento	1. Si 2. No Tipo: _____	Cualitativa dicotómica.
Intención del tratamiento de radioterapia	Intención con la cual se aplica el tratamiento con radiación ionizante	1. Curativo 2. Paliativo	Cualitativa nominal
Efectos secundarios agudos	Efectos secundarios durante la radioterapia o, hasta los 90 días después del comienzo de la misma	1. Hematológicos 2. Infecciosos 3. Neurológicos 4. Gástricos 5. Oftalmológicos 6. Piel 7. Pulmonares 8. Otros. _____	Cualitativa nominal
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer	1. Menor a 1 año 2. Mayor o igual 1 año menor a 3 años 3. Mayor o igual 3 años menor a 5 años 4. Mayor o igual a 5 años 5. No documentada	Cuantitativa continua
Supervivencia global relativa	Cantidad de tiempo después del tratamiento durante la cual una persona con cáncer vive, excluidas todas las otras causas de muerte, excepto el cáncer	1. Menor a 1 año 2. Mayor o igual 1 año menor a 3 años 3. Mayor o igual 3 años menor a 5 años 4. Mayor o igual a 5 años 5. No documentada	Cuantitativa continua

3.8 Problema de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de meduloblastoma que recibieron

tratamiento con radioterapia externa en el Servicio de Radioterapia del Hospital México durante el periodo de enero 2008 a junio 2017?

3.9 Objetivos

3.9.1 Objetivo general

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de meduloblastoma atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, que recibieron tratamiento con radioterapia externa en el periodo de enero 2008 a diciembre 2017.

3.9.2 Objetivos específicos

- a. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
- b. Describir las características clínicas de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico histopatológico.
- c. Identificar los abordajes terapéuticos utilizados (cirugía, quimioterapia, radioterapia).
- d. Describir el esquema radioterapéutico utilizado (intención de tratamiento, dosis recibida, técnica).
- e. Identificar los efectos secundarios agudos en los pacientes tratados con radioterapia externa.
- f. Determinar la frecuencia de supervivencia global relativa y supervivencia libre de enfermedad de la población en estudio.

3.10 Selección, técnica e instrumento

Se utilizó una hoja de recolección de datos donde se codificaron los datos del paciente, la información clínica e histológica, los tratamientos recibidos y los efectos secundarios (Anexo 1).

Dicho instrumento de recolección de datos fue llenado, exclusivamente, por la investigadora principal.

3.11 Procedimientos para análisis de la información

Los datos fueron tabulados utilizando el software libre PSP y se realizó estadística descriptiva, obteniendo las tablas de frecuencia y las gráficas de barras para la presentación de los resultados.

3.12 Resultados esperados / Limitaciones

3.12.1 Resultados esperados

Esta investigación proporcionará información importante sobre los pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de meduloblastoma, que recibieron tratamiento con radioterapia externa como parte de su manejo terapéutico en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, durante el periodo de tiempo establecido para esta investigación.

Ofrecerá información estadística sobre el tratamiento con radioterapia externa y otras modalidades terapéuticas en la población pediátrica y adulta con diagnóstico de meduloblastoma, información que enriquecerá los datos actuales con que cuenta el Servicio de Radioterapia del Hospital México.

Se espera que el mismo sirva de base y motive a la continuidad de investigaciones similares, así como pueda ser una fuente de datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, que puedan ser de beneficio para

valorar la necesidad de cambios y mejoras en el manejo del paciente con meduloblastoma que requieren tratamiento con radioterapia externa como parte de su manejo terapéutico, a través de un análisis del balance riesgo/beneficio de la aplicación de la misma, en los diferentes casos, de acuerdo a su estadiaje, grupo etario y características clínicas de cada paciente.

3.12.2 Limitaciones

Una de las principales limitaciones fue la obtención precisa del listado de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, dado que el Departamento de Bioestadística del Hospital México no registra el diagnóstico meduloblastoma como tal, sino que éstos se encuentran dentro del grupo diagnóstico (C71.6) Neoplasias malignas del cerebelo, (C71) Neoplasias malignas de cerebro o (C71.9) Neoplasias malignas de otras partes del cerebro sin especificar.

Por lo anterior. se analizaron los tres listados y, se realizó un control cruzado, así como también se revisó cada expediente de la lista.

Existió información incompleta tanto en las bases de datos de radioterapia, como en los expedientes clínicos con respecto a la descripción de los efectos secundarios, las dosis y el tipo de cirugía y, la estratificación de riesgo, lo cual produce un sesgo en los datos finales.

No se pudo acceder adecuadamente a la información de los discos compactos donde se digitalizan las cartillas de tratamiento de radioterapia, debido al daño que sufrieron estos por un mal almacenamiento, por lo que la transcripción de las listas de pacientes puede estar incompleta.

Es importante destacar además que el número de muestra es reducida y podría ser incompleta (aunque ha sido tomada la población total encontrada para este estudio), por lo que no se pudo efectuar estadística inferencial.

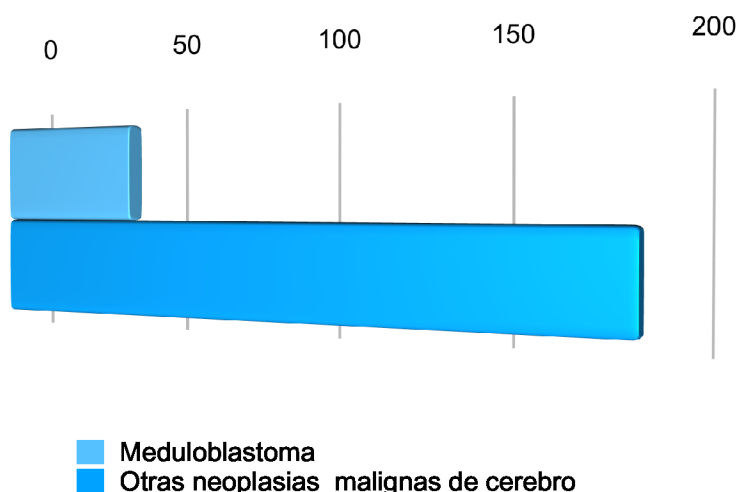
Capítulo IV: Análisis y discusión de resultados

4.1 Resultados de la investigación

Se analizaron un total de 235 expedientes de pacientes atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2017, cuyos diagnósticos preliminares fueron neoplasias malignas del cerebro, codificado como C.71.0, neoplasias malignas del encéfalo, codificado como C.71.9 y neoplasias malignas del cerebelo, codificado como C.71.6 según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). El listado fue brindado por el Departamento de Registros Médicos del Área de Bioestadística y del Servicio de Radioterapia del Hospital México.

De los 235 expedientes, 49 casos contaban con biopsia confirmatoria por meduloblastoma, lo que representó un 21% del total de expedientes analizados. (Gráfico No. 1)

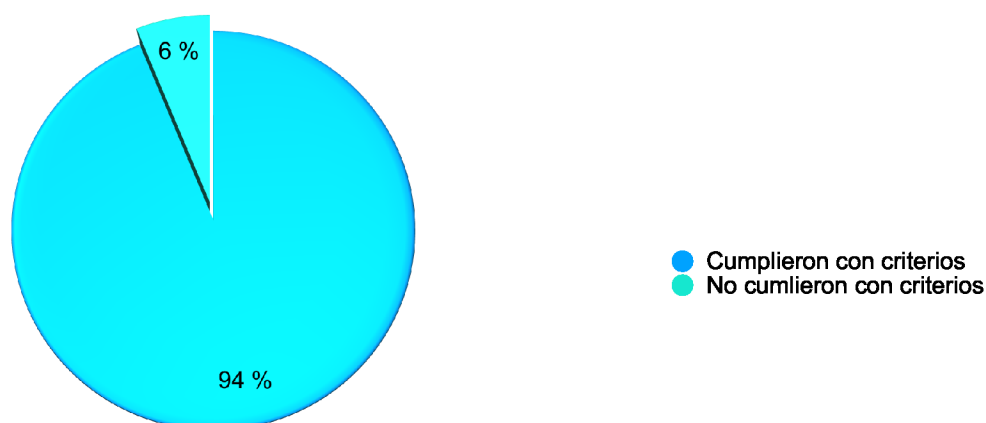
Gráfico No. 1. Distribución de neoplasias malignas del cerebro y cerebelo.



Fuente: Expedientes pacientes. HM.

No recibieron tratamiento con radioterapia 3 de los 49 pacientes, 2 del grupo pediátrico y 1 del grupo de adultos. De los menores de 18 años, en una paciente se omitió el tratamiento con radioterapia por su edad, dado que la edad al diagnóstico fue de 2 años y 1 mes y, la otra paciente debido a que falleció antes del inicio de la radioterapia. En la paciente mayor de 18 años se omitió el tratamiento por tener contraindicación debido a su condición de embarazo. Por lo que cumplieron con los criterios de inclusión 46 de los 49 casos analizados, representando un 94% del total de casos con diagnóstico de meduloblastoma. (Gráfico No. 2)

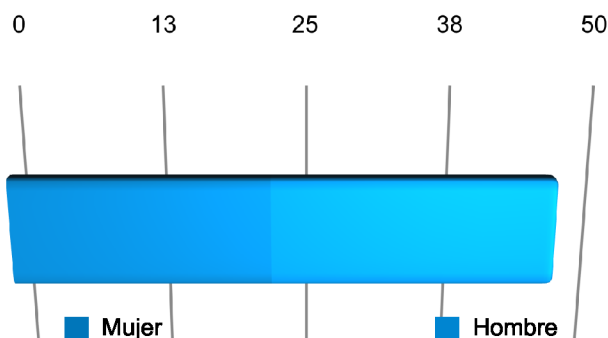
Gráfico No. 2.
Distribución de la población.



Fuente: Expedientes pacientes. HM

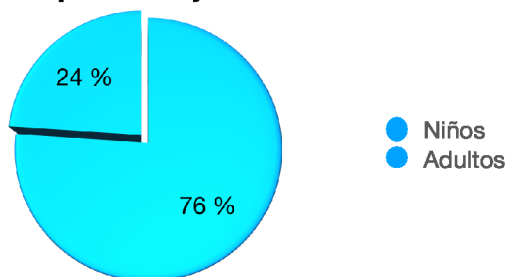
La distribución de acuerdo con el sexo fue muy similar, con un ligero predominio en el sexo masculino, encontrando 24 (52%) hombres y 22 (48%) mujeres.

Esto concuerda con la literatura internacional, donde la relación hombre:mujer es de 1.5:1, con predominio en el sexo masculino. (8) (Gráfico No. 3)

Gráfico No. 3. Distribución por sexo.

Fuente: Expedientes pacientes. HM

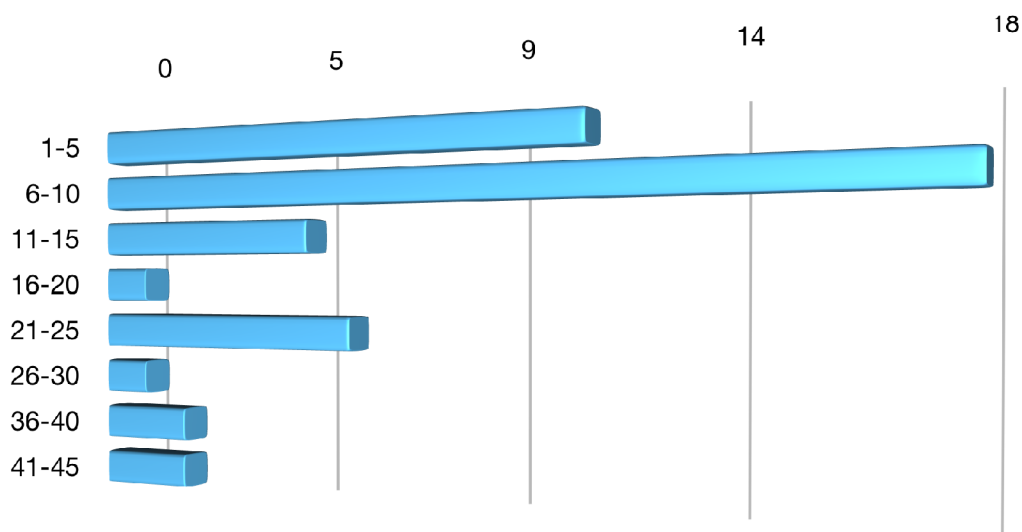
Es importante destacar que puede existir un subregistro de pacientes que no se hayan podido incluir en este estudio, sin embargo, en la población obtenida se observaron importantes diferencias de acuerdo con la distribución por grupo etario, donde se observa un predominio del meduloblastoma en la población de niños y adolescentes. Se encontró un total de 35 (76%) pacientes menores de 18 años y 11 (24%) pacientes de 18 años en adelante. (Gráfico No. 4)

**Gráfico No. 4.
Distribución
etárea por
porcentaje.**

Fuente: Expedientes pacientes. HM.

Los rangos de edad en donde se observó una mayor incidencia de casos con diagnóstico de meduloblastomas fueron los grupos de los pacientes de 1 a 5 años, con 11 casos y de 6 a 10 años, con 18 casos, representando juntos el 64% de los casos analizados. (Gráfico No. 5)

Gráfico No. 5. Distribución por grupo etario.

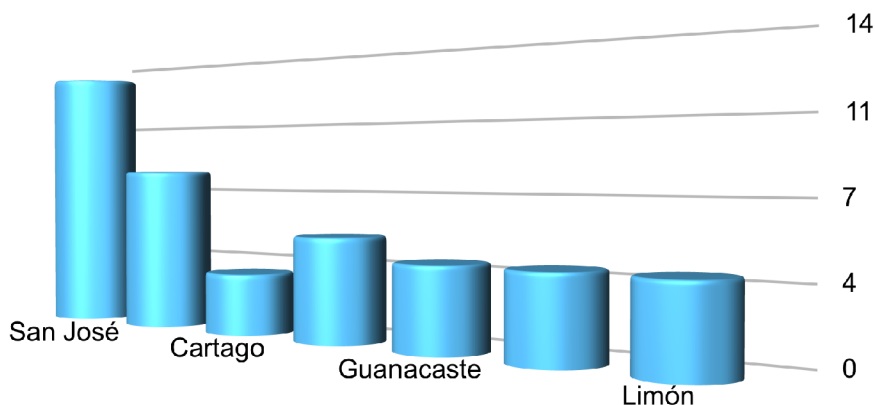


Fuente: Expedientes pacientes. HM.

Existe un predominio en niños y adolescentes, lo que concuerda con lo descrito en la literatura internacional, en donde el 85% de los diagnósticos de meduloblastoma se presenta en menores de 18 años y, solo cerca del 1% en mayores de 19 años, donde generalmente se presenta en la tercera y cuarta década. (7)

Cuando se analiza la provincia de procedencia, en este estudio se encontraron pacientes de todo el país, siendo San José la provincia que reportó más casos: 13 (28%), seguido de Alajuela 8 (17%) y Heredia 5 (10%), mientras que la provincia con menos casos fue Cartago. (Gráfico No. 6)

Gráfico No. 6. Distribución según provincia.



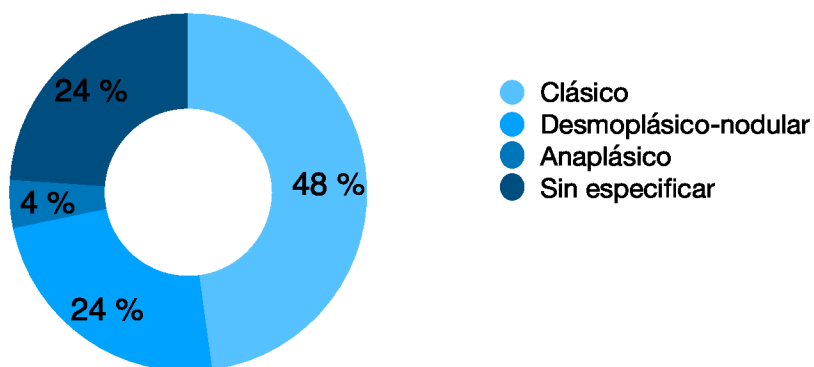
Fuente: Expedientes pacientes. HM.

El hecho de que en estas provincias se concentra la mayor cantidad de la población a nivel de la Gran Área Metropolitana (GAM), podría explicar este fenómeno.

Respecto a la clasificación histopatológica, el subgrupo histológico más frecuentemente reportado fue la variante clásica, presente en 22 pacientes (48%), seguida del subtipo desmoplásico nodular en 11 pacientes (24%), mientras que solo 2 pacientes (4%) presentaban la variante anaplásica.

En 11 (24%) pacientes no se especificó el subtipo histológico en la biopsia. (Gráfico No. 7)

**Gráfico No. 7.
Distribución según
histología.**



Fuente: Expedientes pacientes. HM.

Esto concuerda con la literatura internacional donde la variante clásica es la más frecuente, seguida del subtipo desmoplásico. ⁽¹¹⁾

Según la clasificación de riesgo, el 78% de los casos involucrados en el estudio se clasificaron como riesgo estándar (36 pacientes), mientras que el 22% (10 pacientes) se clasificaron como alto riesgo.

De los 10 pacientes clasificados como alto riesgo, 1 caso fue por tener enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, específicamente a LCR, 3 casos por edad menor a los 3 años, y los 6 casos restantes fueron considerados de alto riesgo debido a que presentaron resecciones quirúrgicas tumorales parciales sin cuantificación de la enfermedad residual.

En el 100% de los casos analizados, las lesiones se localizaron en la fosa posterior, lo que concuerda con lo descrito en la literatura internacional, donde es éste el sitio de localización más frecuente. ⁽⁸⁾

Respecto al tratamiento que recibieron, la secuencia empleada en niños fue quimioterapia preirradiación, irradiación cráneoespinal con boost a la fosa posterior seguido de quimioterapia posirradiación. En el caso de los adultos, el esquema de tratamiento fue cirugía, seguido de irradiación cráneoespinal con boost a la fosa posterior y posteriormente quimioterapia. Dos de ellos recibieron quimioterapia preirradiación, uno de los cuales se debió suspender por toxicidad, y en 2 pacientes no se consignó en el expediente si recibieron quimioterapia o no.

La técnica quirúrgica empleada en los 46 pacientes fue la craneotomía suboccipital con resección tumoral, alcanzando una resección completa en 40 (87%) de los casos y resección parcial en 6 casos (13%), según se indica en las notas operatorias. En todos los casos se realizó tomografía posquirúrgica para evaluar enfermedad residual, sin embargo, en ninguno se realizó o consignó la cuantificación por centímetro cúbico de enfermedad residual.

En los niños, el 100% fue tratado con el protocolo para meduloblastoma de alto riesgo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP),

independiente de la clasificación de riesgo. Se aplicó radioterapia cráneoespinal a 36 Gy, con un boost a fosa posterior hasta 54 Gy, esto debido a resecciones parciales macroscópicas, o bien, porque no se determinó una cuantificación de la enfermedad residual.

En cuanto a la quimioterapia, los fármacos que han sido útiles para niños con enfermedad de riesgo estándar son los mismos que se han utilizado con enfermedad de riesgo alto, como cisplatino, ciclofosfamida, etopósido y vincristina.

El protocolo utilizado consistió en 3 ciclos de cisplatino y VP 16, seguido de radioterapia cráneoespinal y posteriormente 5-6 ciclos de ciclofosfamida con vincristina.

Todos los pacientes pediátricos completaron el esquema de tratamiento, excepto un caso donde se debió suspender al tercer ciclo de la quimioterapia posirradiación debido a toxicidad gastrointestinal grado 3.

Con respecto a la población de adultos, no se logró documentar un esquema de quimioterapia definido.

De los 11 pacientes, en 4 casos no se pudo obtener información en el expediente del esquema de quimioterapia utilizado, en 2 no se logró documentar si hubo utilización y en 5 casos se empleó quimioterapia, identificando en estos 3 esquemas diferentes: 1 con quimioterapia pre y posirradiación, y 2 con quimioterapia posirradiación, con variaciones en los agentes empleados. (Cuadro No. 5)

Cuadro No. 5. Esquemas de quimioterapia en adultos
(n=11)

Esquema	Número de pacientes	Frecuencia relativa
CDDP + E preirradiación CFM + V posirradiación	1	9
CDDP+VNC+CFM posirradiación	1	9
CDDP+E posirradiación	3	27
No descrito	4	36
No datos	2	18
TOTAL	11	100

Fuente: expedientes médicos. HM.

Todos los pacientes incluidos en este estudio recibieron radioterapia cráneoespinal poscirugía, con intención curativa y utilizaron una máscara termoplástica como dispositivo de inmovilización principal.

Con respecto a la posición de tratamiento de radiación, 19 pacientes fueron tratados en posición supina, todos ellos niños, 25 en posición prona y en 2 no se logró determinar la posición de tratamiento debido a que se extravió la información de la base de datos.

La dosis con mayor frecuencia utilizada en los pacientes a nivel del lecho tumoral fue de 54 Gy en 30 fracciones, siendo el esquema utilizado en 38 de los 46 pacientes.

Los campos de tratamiento en todos los pacientes contemplaron el eje cráneoespinal con boost en la fosa posterior. Solamente en un paciente se planificó su tratamiento con técnica de arcos volumétricos modulados (VMAT) y fue en un niño de 3 años (a nivel de fosa posterior), el resto de los pacientes

fueron tratados con técnica tridimensional conformacional (3DC). (Cuadro No. 6)

Cuadro No. 6 Esquemas de radioterapia suministrada a los casos analizados (n=46 pacientes)

Esquema RT	Frecuencia	Porcentaje
50 Gy en 30 fracciones*	1	2
50 Gy en 28 fracciones*	1	2
52 Gy en 29 fracciones*	1	2
54 Gy en 27 fracciones**	2	5
54 Gy en 30 fracciones	38	83
54 Gy en 36 fracciones***	2	4
No especificado	1	2
Total	46	100
*No completaron tratamiento, no se especifica motivo.		
**DD 2 Gy		
***Niños de 3 años, DD 1.5 Gy		
Fuente: Expedientes médicos		

En 43 (93%) de los 46 pacientes se pudo documentar la fecha de inicio de la radioterapia, mientras que en 3 no fue posible obtener el dato.

Respecto al tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el inicio de la radioterapia, el mayor lapso fue de 1 año, y se trató de una menor de 3 años al momento del diagnóstico en la que se pospuso la radioterapia y se continuó con la quimioterapia hasta que cumpliera los 3 años, el periodo más corto de inicio de la radioterapia tras la cirugía fue de 1 mes (31 días).

De los 43 pacientes de los que se obtuvo la fecha de inicio del tratamiento de radioterapia, únicamente 8 (19%) pacientes iniciaron el tratamiento dentro de los primeros 40 días después de la cirugía, mientras que los restantes 38 (81%) pacientes lo hicieron después de 40 días tras la misma, distribuyéndose de la siguiente forma: 8 (23%) pacientes después de 60 días tras la cirugía, 11 (32%) después de 90 días, 6 (17%) después de 120 días, 5 (14%) después de 150 días y 5 (14%) a más de 180 días después de la cirugía. Con los datos

anteriores y excluyendo el caso anteriormente citado, donde se justificó el motivo del retraso, la media de tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento con radioterapia fue de 74,5 días.

Es importante destacar en estos resultados, que en el caso de los pacientes pediátricos, normalmente el protocolo habla de una quimioterapia preirradiación hasta por 3 ciclos, tratando de iniciar la radioterapia lo más pronto posible luego de la cirugía, lo cual puede justificar parcialmente estos datos.

Aunque no en todos los expedientes se describían los efectos secundarios, los que fueron reportados con mayor frecuencia comprendieron a la alopecia como el principal, seguido de la dermatitis rdica y la astenia. (Cuadro No. 7)

Cuadro No. 7. Efectos adversos de los pacientes tratados con radioterapia (n=46 pacientes)

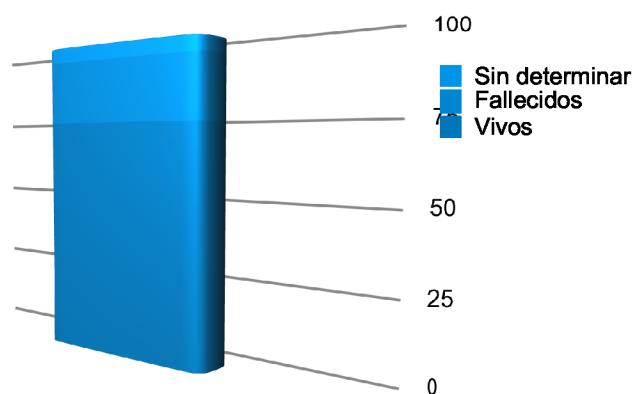
Efecto secundario	Frecuencia	Porcentaje
Astenia	15	33
Alopecia	38	84
Dermatitis rdica	23	50
Cefalea	2	5
Náusea	11	24
Vómito	4	10
No descrito	18	45
Fuente: Expedientes Clínicos		

No se consignaron en esta investigación los grados de severidad de las toxicidades presentadas.

En el análisis de la supervivencia global, de los 46 casos analizados en la investigación, a la fecha de corte de ésta se encontraron vivos 35 (76%) pacientes y 9 (20%) fallecieron; uno de estos debido a un sarcoma

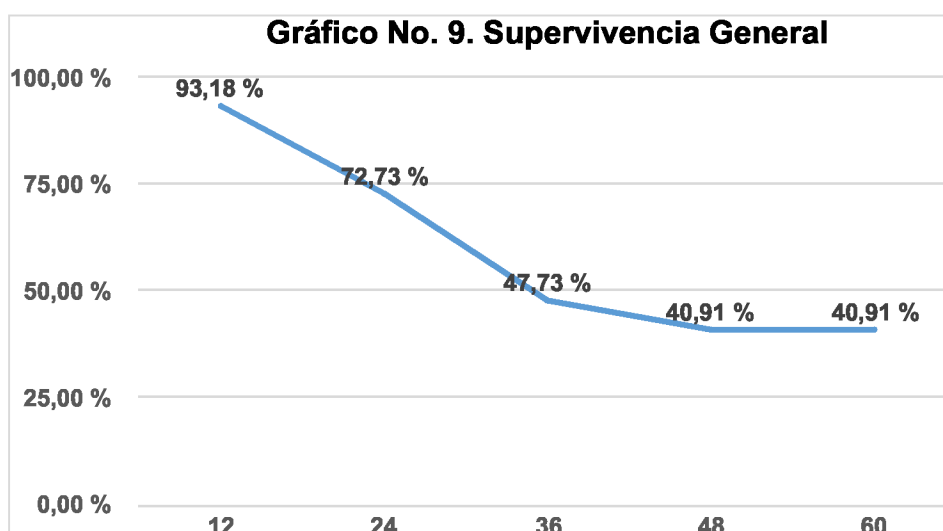
radioinducido, según se anotó en el expediente; y en 2 (4%) casos no se pudo consignar su estado. (Gráfico No. 8)

Gráfico No 8. Condición de los pacientes.



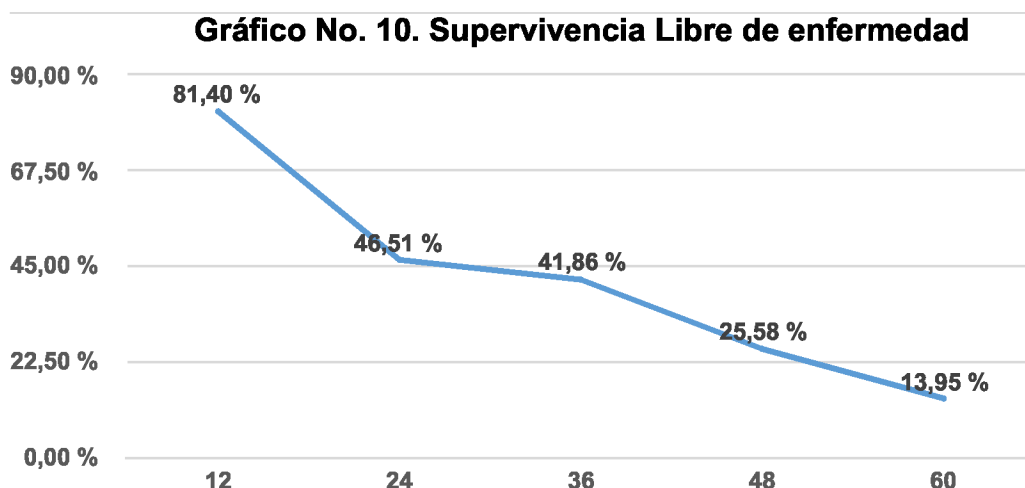
Fuente: Expedientes pacientes. HM.

Al realizar el análisis de los 44 pacientes con los que se contaba información, la supervivencia global relativa, calculada desde el diagnóstico, a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fueron de 93%, 73%, 48%, 41% y 41% respectivamente. (Gráfico No. 9)



Fuente: Expedientes pacientes. HM.

En el análisis de la supervivencia libre de enfermedad, calculada a partir de la finalización del tratamiento de radiación, se obtuvo información de 43 pacientes, siendo a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses de 81%, 47%, 42%, 26% y 14% respectivamente. (Gráfico No. 10)



Fuente: Expedientes pacientes. HM.

El periodo más corto de SG fue de 3 meses y el más largo de 14 años a la fecha de corte del estudio, y respecto a supervivencia libre de enfermedad de 1 mes y 10 años, respectivamente.

De los 46 casos, se encontraron 13 (28%) pacientes en los que hubo recurrencia de la enfermedad, 9 (69%) de estos 13 pacientes fallecieron y solamente 1 (7%) de estas recurrencias fue extramedular, específicamente a nivel óseo y ganglionar, las restantes fueron locales (93%).

Las recurrencias se presentaron, 3 en el primer año, 3 en el segundo, representando estos dos periodos casi la mitad del total de recurrencias (46%), las restantes se distribuyeron, 1 en el tercero, 1 en el cuarto, 2 en el quinto, y 3 del noveno en adelante.

Las recaídas se vieron en 3 de los 10 pacientes clasificados como alto riesgo al momento del diagnóstico y las características que presentaron estos 3 pacientes para categorizarlos como tales fueron, en 2 la edad menor de 3 años y en el tercero, un adulto con resección parcial. Los restantes 7 casos de alto

riesgo, dentro de los que está el paciente con M1, se encontraron libres de enfermedad a la fecha de corte del estudio.

Solamente uno (8%) de los 13 pacientes que recurrieron inició el tratamiento de radiación en los primeros 40 días después de la cirugía, los restantes 12 (92%) iniciaron el tratamiento con radiación en un periodo mayor de 40 días, lo que refleja el impacto que tiene el inicio temprano de la radioterapia en el pronóstico del meduloblastoma.

Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

1. La literatura describe al meduloblastoma como una enfermedad de predominio en la población infantil, datos comparables con los de esta investigación, donde el 75% de los meduloblastomas se diagnosticaron en pacientes menores de 18 años y 25% en pacientes mayores de 18 años. Sin embargo, debe considerarse que durante la recolección de la muestra se evidenció una deficiencia en el registro por parte de los departamentos de registros médicos y bioestadística del hospital de la patología, lo que podría presentar un subregistro de casos.
2. La mayor incidencia de meduloblastomas se concentró en la gran área metropolitana, en primer lugar, la provincia de San José, seguido de Heredia y Alajuela; probablemente relacionado con el hecho de que la mayoría de la población del país se concentra en esta zona.
3. La distribución con respecto al sexo fue similar entre ambos, con un ligero predominio en los hombres, la histología encontrada con mayor frecuencia fue la variante clásica y la localización más habitual donde se encontraron las lesiones fue la fosa posterior; todas estas características

concuerdan con lo destacado en la literatura internacional para la enfermedad.

4. El tratamiento del meduloblastoma debe ser multimodal, comprendiendo la cirugía con resección tumoral, la radioterapia cráneoespinal y la quimioterapia pre y/o posirradiación.
5. En niños se utilizó el protocolo SIOP para meduloblastoma de alto riesgo, que comprende la quimioterapia preirradiación, seguida de radioterapia cráneoespinal y quimioterapia posirradiación.
6. En los adultos no hay un esquema de quimioterapia definido, pero en general el manejo es radioterapia al eje cráneoespinal con boost a la fosa posterior después de la cirugía, seguido de quimioterapia posirradiación.
7. La radioterapia se brindó con intención curativa en todos los casos, y con respecto a la planificación, en los niños menores de 6 años la posición más común es la supina, esto relacionado a la necesidad de realizar los tratamientos bajo anestesia principalmente, mientras que en los niños mayores y en adultos la posición de tratamiento fue en prono. En todos los casos se utilizaron inmovilizadores del tipo máscara termoplástica.
8. La dosis de radiación más comúnmente utilizada fue de 54 Gy en 30 fracciones, prescribiendo 36 Gy al eje cráneoespinal con un boost a la fosa posterior de 18 Gy, con dosis diaria de 1,8 Gy, excepto en niños muy pequeños donde se redujo a 1,5 Gy diarios.
9. Casi la totalidad de los tratamientos de radiación se realizaron con técnica conformacional tridimensional y únicamente uno se planificó en técnica VMAT, tratándose el caso de un niño de 3 años, muy probablemente en busca de disminuir las dosis en los órganos a riesgo y tejidos sanos.
10. Únicamente el 19% de los casos inició el tratamiento de radiación dentro de los primeros 40 días después de la cirugía, mientras que el restante 81% lo hizo después. Lo que es de suma importancia en el pronóstico de

los pacientes, principalmente en la tasa de falla local, a distancia y disminución de la supervivencia global. (9, 14)

11. Los efectos secundarios agudos más comúnmente reportados son la alopecia, la epitelitis y la astenia, esperables por las dosis prescritas.
12. La supervivencia general a la fecha de corte de nuestra investigación fue del 76%, con 20% de los pacientes fallecidos, y 4% en los que no se pudo consignar su estado.
13. La frecuencia de supervivencia global relativa fue de 93%, 73%, 48%, 41% y 41% a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses, respectivamente. Mientras que la supervivencia libre de enfermedad a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fueron de 81%, 47%, 42%, 26% y 14% respectivamente. Estos parámetros son preocupantes, dado que la literatura internacional describe tasas de supervivencias global y libres de enfermedad a los 60 meses de 73% y 62% (14), respectivamente. Nuestra investigación documentó valores muy por debajo de estos datos, con SG de 41% y SLE de 14% a los 60 meses, lo que debe sin lugar a dudas, ser analizado en busca de los factores influyentes en estos resultados e implementar medidas correctivas que garanticen a nuestros pacientes mejores parámetros.
14. Presentaron recurrencia de la enfermedad 28% de los pacientes, de los cuales 93% fue localmente y 7% a distancia. Esto refleja la importancia que tiene el tratamiento local en el manejo del meduloblastoma, el peso pronóstico que tiene la resección quirúrgica completa y el cuidado que se debe tener con el tratamiento de radioterapia, principalmente en el tiempo de inicio posterior a la cirugía, punto débil evidenciado en nuestra investigación.
15. El periodo más corto de supervivencia global fue de 3 meses y el más largo de 14 años, y respecto a la supervivencia libre de enfermedad de 1 mes y 10 años, respectivamente, ambos al corte del estudio. Este periodo corto de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se

presentó en una paciente pediátrica que se diagnosticó en setiembre del 2017. Excluyendo a esta paciente, la recurrencia más temprana fue a los 3 meses, en un paciente de 10 años que inició el tratamiento con radiación 4 meses después de la cirugía, factor que pudo tener un peso determinante en este evento, puesto que la cirugía había sido con resección completa.

16. El subtipo histológico consignado en la biopsia diagnóstica de los pacientes que presentaron recaída de la enfermedad, fueron los 2 únicos anaplásicos registrados en la investigación, 2 desmoplásicos, 6 clásicos y en 2 que no se pudo consignar el subtipo. Esto puede reflejar el comportamiento agresivo de la histología anaplásica ⁽⁷⁾, y convendría realizar el perfil molecular de los subtipos clásico y desmoplásico para determinar su influencia en el pronóstico.
17. Al correlacionar la estratificación de riesgo de la enfermedad con el pronóstico, 3 de los 10 pacientes clasificados como alto riesgo presentaron recaída. Las características que presentaron estos 3 pacientes para categorizarlos como tales fueron, en 2 la edad menor de 3 años y en el tercero, un adulto con resección parcial. Los restantes 7 casos de alto riesgo, dentro de los que está el paciente con M1, se encontraron libres de enfermedad a la fecha de corte del estudio.
18. Excluyendo el caso donde se justificó el retraso en el inicio del tratamiento con radioterapia, la media de tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento con radioterapia fue de 74,5 días, lo que podría estar relacionado con las recaídas documentadas, ya que, de los 13 casos, el 92% inició la radioterapia después de los 40 días.
19. Consideramos entonces, con los resultados de nuestra investigación y la evidencia encontrada en la literatura indagada, que es claro en el abordaje del meduloblastoma el papel de la resección quirúrgica completa como tratamiento primordial, y la asociación indiscutible de la radioterapia adyuvante temprana al eje cráneoespinal, para obtener tasas adecuadas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

20. Respecto al papel de la quimioterapia, es claro su beneficio en pacientes pediátricos, permitiendo postergar la radiación en los niños, retrasando y mitigando los efectos desfavorables en el desarrollo neurocognitivo, mientras que en los adultos su papel no está claro.

5.2 Recomendaciones

1. Fomentar que los departamentos de registros médicos y bioestadística, y los mismos servicios de Hemato-Oncología generen bases de datos completos y verídicos que permitan facilitar la realización de investigaciones futuras en ésta y otras patologías.
2. Los médicos tratantes deberían consignar en el expediente la adecuada clasificación de los efectos secundarios agudos y crónicos, utilizando una misma escala, así como describir los campos, la técnica y las dosis de radioterapia.
3. Optimizar las técnicas de respaldo de información física y digital del expediente clínico y las cartillas de tratamiento con radioterapia.
4. Se deben realizar esfuerzos para implementar en los servicios de patología la caracterización no solo histológica del meduloblastoma, sino también el análisis molecular, para así orientar el adecuado manejo según el grupo de riesgo de cada paciente.
5. Valorar la necesidad de definir un protocolo para el tratamiento de los pacientes adultos que permita comparar resultados en estudios futuros.
6. Cuantificar en todos los casos la enfermedad residual, que permita la adecuada clasificación de riesgo de los pacientes, y evitar someter de forma innecesaria a toxicidades asociadas a la quimioterapia o el tratamiento con radiaciones, o, por el contrario, subtratar enfermedades de alto riesgo inadecuadamente categorizadas.
7. Implementar las medidas necesarias que garanticen el inicio del tratamiento de radioterapia en los primeros 40 días después de la cirugía

en estos pacientes, pues se ha visto que el retraso en el inicio de esta terapia se asocia con resultados más pobres, para poder evaluar y comparar estos resultados en un futuro.

Bibliografía

1. Calderón, A et al (2001). Tumores del Sistema Nervioso Central. Revisión de cuatro años (912 casos de autopsias) en el Hospital México. BINASSS.
2. Gunderson, L. & Tepper, J. (2012). Central Nervous System Tumors. En *Clinical Radiation Oncology* (441). Philadelphia: ELSEVIER.
3. Halperin, E., Constine, L., Tarbell, N. & Kun, L. (2011). Tumors of the Posterior Fossa and the Spinal Canal. En *Pediatric Radiation Oncology*. (53). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
4. Korshunov, A. et al (2010). Adult and Pediatric Medulloblastomas Are Genetically Distinct and Require Different Algorithms for Molecular Risk Stratification. *Journal of Clinical Oncology*, 28(18), 3054–3060.
5. Lamont, J. et al (2004). Combined Histopathological and Molecular Cytogenetic Stratification of Medulloblastoma Patients. *Clinical Cancer Research*, 10, 5482–5493.
6. Louis, D et al (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. DOI 10.1007/s00401-016-1545-1.
7. Martínez, M (2011). Review and update about medulloblastoma in children. *Radiología*, 53(2), 134-145.
8. Mcneil, D. et al (2002). Incidence and Trends in Pediatric Malignancies Medulloblastoma/Primitive Neuroectodermal Tumor: A SEER Update. *Med Pediatr Oncol*, 39, 190–194.
9. Northcott, P. (2010). Medulloblastoma Comprises Four Distinct Molecular Variants. *Journal of Clinical Oncology*, 29(29), 1408-1414.

10. Pizer B, Clifford S (2008). Medulloblastoma: new insights into biology and treatment. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2008; 93:137-144.
11. Pomeroy, S et al (2018). Clinical presentation, diagnosis, and risk stratification of medulloblastoma. Treatment and prognosis of medulloblastoma. Up to date.
12. Pui, C.-H. et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8, 540–549 (2011); published online 28 June 2011; doi:10.1038/nrclinonc.2011.95.
13. Remke, M. et al (2011). Adult Medulloblastoma Comprises Three Major Molecular Variants. *Journal of Clinical Oncology*, 29(19), 2717-2713.
14. Rienken, S. Et al (2011). Resultado y factores pronósticos de la terapia de radiación para medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Phys.*, Vol. 81, No. 3, pp. e7–e13.
15. Sánchez, M (2017). Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de medulloblastoma tratados en el servicio de oncología del hospital nacional de niños desde enero de 2009 hasta diciembre de 2015. Universidad de Costa Rica.
16. Smithuis, R et al (2008). Brain Tumor, Systematic Approach, *The Radiology [assistant.nl](#)*.
17. Smoll, N & Drummond, K. (2012). The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *Journal of Clinical Neuroscience*, 19, 1541–1544.
18. Srinivasan, V. (2016). Modern management of medulloblastoma: Molecular classification, outcomes, and the role of surgery. *Surgical Neurology International*, 7(44), S1135-S1141.

19. Taylor, M. et al. (2012). Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*, 123, 465–472.