

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



EXPERIENCIA EN PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA DE 3 A 18 AÑOS,  
POSTERIOR AL CENTRO NACIONAL DE RADIOTERAPIA, EN HOSPITAL  
NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1 DE ENERO 2010 AL 31 DE  
DICIEMBRE 2019.

**Presentado por:**

Sonia Angélica Herrera Molina

**Para optar al título de:**

Especialidad en medicina pediátrica

**Asesor temático:**

Dr. Estuardo Enrique Pineda Urquilla

Ciudad universitaria "Dr. Fabio Castillo Figueroa", El Salvador, marzo 2023

## **GLOSARIO DE SIGLAS**

**HNNBB:** Hospital nacional de niños Benjamín Bloom

**AHOPCA:** Asociación hemato-oncológica pediátrica de Centroamérica y del caribe.

**SIOP:** Sociedad internacional de oncología pediátrica

**ESDOMED:** Departamento de estadística y documentos médicos

**CBTRUS:** Registro nacional en Estados Unidos para tumores del Sistema nervioso central

**SNC:** Sistema nervioso central

**MB:** Meduloblastoma

**EM:** Radiación electromagnética

**RF:** Radiación de radiofrecuencia

**NOC:** Compuestos N-nitrosos

**OMS:** Organización mundial de la salud

**METS:** Metástasis

**LCR:** Líquido cefalorraquídeo

**TC:** Tomografía computarizada

**RMN:** Resonancia magnética

**CP:** Pedúnculo cerebeloso

**CPA:** Angulo cerebelopontino

**RT:** Radioterapia

**TLD:** Toxicidad dosis limitante

**CDDP:** Cisplatino

**CTX:** Ciclofosfamida

**VCR:** Sulfato de vincristina

**SIADH:** Síndrome de secreción inadecuada hormona antidiurética

**ACTH:** Hormona adrenocorticotrófica

**TSH:** Hormona estimulante del tiroides

**CIE 10:** Clasificación internacional de enfermedades 10 edición.

## INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Planteamiento del problema.....	4
Justificación.....	5
Objetivos.....	6
Marco teórico.....	7
Diseño Metodológico.....	21
Criterios de selección.....	22
Método de recogida de datos.....	23
Presentación de resultados.....	24
Discusión.....	37
Conclusiones.....	40
Recomendaciones.....	41
Referencias bibliográficas.....	42
Anexo 1. Variables y operacionalización.....	46

Anexo 2. Cronograma.....	51
Anexo 3. Consideraciones éticas.....	52
Anexo 4. Presupuesto.....	53
Anexo 5. Instrumento de recolección de datos.....	54
Anexo 6. Plan general de tratamiento de meduloblastoma.....	58
Anexo 7. Sistema de estadificación de Chang.....	59

## RESUMEN

El meduloblastoma es la neoplasia cerebral pediátrica maligna más frecuente, con una incidencia de aproximadamente 6 por un millón de niños entre 1 y 19 años<sup>1</sup>. Es un tumor altamente radiosensible, por lo que posterior a la resección se recomienda radiación completa del eje craneoespinal seguida de radiación completa de fosa posterior. La radioterapia es curativa hasta en 70% de los pacientes con riesgo estándar<sup>2</sup>. Fue de mi interés realizar esta investigación con el objetivo principal de conocer la experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 a 31 de diciembre 2019.

**Material y métodos:** Tipo de estudio descriptivo, retrospectivo y transversal; muestra de 41 pacientes. Los datos fueron obtenidos mediante un instrumento de recolección realizado en la plataforma Google Forms, posteriormente procesados y analizados en los programas Microsoft Excel 365 y SPSS con gráficos de frecuencia, comparativos y curvas de supervivencia Kaplan-Meier. **Resultados:** La edad osciló entre 3.1 y 14 años con predominio del sexo masculino en 59%, razón masculino femenino de 1.4:1. El 80% de los pacientes recibió radioterapia, de estos el 90% fue después de 7 semanas de la cirugía; antes del año 2018 la media de tiempo para iniciar radioterapia fue de 10 meses y después de este año fue de 1 mes, además, la media de inicio de quimioterapia fue de 3 meses en ambos periodos. Los pacientes diagnosticados antes de 2018 alcanzaron una supervivencia de 46% comparado con 71% posterior a este año; sin embargo, en este caso el análisis LogRank P 0.27. **Conclusiones:** Se evidenció que la supervivencia en El Salvador antes del 2018 fue menor que la reportada a nivel mundial, probablemente secundario a la dificultad de cumplimiento del protocolo según el tiempo estipulado.

## ABSTRACT

Medulloblastoma is the most common pediatric brain malignancy, with an incidence of approximately 6 per million children between 1 and 19 years of age<sup>1</sup>. It is a highly radiosensitive tumor, so after resection complete radiation of the craniospinal axis followed by complete radiation of the posterior fossa is recommended. Radiotherapy is curative in up to 70% of patients with standard risk<sup>2</sup>. It was of my interest to carry out this research with the main objective of knowing the experience in patients with medulloblastoma from 3 to 18 years after the national radiotherapy center, at the Benjamin Bloom National Children's Hospital from January 1, 2010 to December 31, 2019. **Material and methods:** Type of descriptive, retrospective and cross-sectional study; sample of 41 patients. The data was obtained through a collection instrument carried out on the Google Forms platform, later processed and analyzed in Microsoft Excel 365 and SPSS programs with frequency graphs, comparisons, and Kaplan-Meier survival curves. **Results:** Age ranged from 3.1 to 14 years with a predominance of 59% of the male sex, a male-female ratio of 1.4:1. 80% of the patients received radiotherapy, of these 90% was after 7 weeks of surgery; Before 2018, the mean time to start radiotherapy was 10 months and after this year it was 1 month. In addition, the mean start of chemotherapy was 3 months in both periods. Patients diagnosed before 2018 achieved a survival of 46% compared to 71% after this year; however, in this case the analysis LogRank P 0.27. **Conclusions:** It was evidenced that survival in El Salvador before 2018 was lower than that reported worldwide, probably secondary to the difficulty of complying with the protocol according to the stipulated time.

## INTRODUCCION

El meduloblastoma no es curable solo con la intervención quirúrgica, se han observado resultados importantes con la adición de radioterapia a todo el neuroeje, con reportes previos de sobrevida de 40-50% a 5 años<sup>6</sup>, la cual actualmente en países de primer mundo es de 70 a 80% a 5 años.<sup>7</sup> Dentro de las causas de aumento de sobrevida se encuentra el empleo de técnicas quirúrgicas más agresivas como la craneotomía occipital, uso de quimioterapia durante y después de la radioterapia.<sup>8</sup> Ensayos de la SIOP demostraron que se observa un aumento en el riesgo de recaída si el tratamiento con radioterapia es administrado después de 7 semanas<sup>2</sup>. En el año 2006, se informaron resultados de un estudio fase III, donde la sobrevida libre de eventos y sobrevida general a 5 años fueron mayores del 80%<sup>9</sup>. La mejoría en la supervivencia de los pacientes se asocia con un intervalo más corto desde la cirugía al inicio de la radioterapia.

El esquema de tratamiento en El Salvador se realiza siguiendo el protocolo AHOPCA el cual consiste en 6 semanas de radioterapia, seguidas de 6 ciclos de quimioterapia, además, se contempla que los pacientes deben iniciar radioterapia 4 semanas posterior a la cirugía.<sup>3</sup> Sin embargo el protocolo no podía llevarse a cabo según el tiempo descrito, debido a que no se contaba con acceso inmediato radioterapia.

Por lo tanto, esta investigación indaga la experiencia de los pacientes que recibieron radioterapia antes y después del centro nacional de radioterapia, se utilizaron datos de ESDOMED del HNNBB y datos no publicados del servicio de oncología con los cuales se realizó la revisión de expedientes clínicos. Se mantuvo la confidencialidad proporcionando un código a cada uno de los pacientes para evitar así la exposición de la identidad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Los pacientes atendidos en el HNNBB no tenían acceso a un centro especializado para radioterapia que fuese parte del sistema nacional de salud antes del 2018, lo cual generaba retrasos incluso mayores de 10 meses para iniciar dicha terapia adyuvante. Por lo que se espera que la incursión de este centro conlleve a mejoría en la sobrevida de estos pacientes al lograr disminuir el tiempo de inicio de la radioterapia.

Los estudios internacionales dictan la importancia de iniciar radioterapia en un periodo de tiempo ya establecido como piedra angular para así aumentar la sobrevida general y los eventos libres de enfermedad en los pacientes con meduloblastoma.

La mayor supervivencia de los pacientes se asocia con un intervalo más corto desde la cirugía hasta el inicio de la radioterapia, por lo que después de la cirugía definitiva el tratamiento debe ser iniciado dentro de 4 a 7 semanas. Ensayos de la SIOP muestran que se observa un aumento en el riesgo de recaída si el tratamiento de radioterapia es realizado después de 7 semanas <sup>2</sup>.

## **JUSTIFICACION Y USO DE RESULTADOS:**

El motivo principal para realizar el presente estudio fue evidenciar el impacto de la radioterapia tardía en la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, con el propósito de mostrar la importancia de realizar la radioterapia en el tiempo ya establecido según protocolos internacionales e incluso según el que se utiliza en El Salvador; sin embargo, esta se proporcionaba a los pacientes en tiempos mayores. En el centro inicial donde se administraba la radioterapia, probablemente el retraso de esta era por la carga de pacientes adultos con la que ya se contaba a lo cual se le sumaban los pacientes pediátricos del HNNBB, lo que generó la necesidad de implementar un nuevo centro que formara parte del ministerio de salud.

Este estudio se realizó debido a que no hay investigaciones específicamente de meduloblastomas y radioterapia en la edad pediátrica publicados a nivel nacional, por lo que se indagó en las características epidemiológicas, diagnóstico clínico e histopatológico, se describieron periodos de tiempo desde cirugía, diagnóstico, radioterapia y quimioterapia antes y después del centro nacional de radioterapia, además, estimaciones de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier. Sin embargo, el periodo de tiempo y la cantidad de pacientes es menor posterior a 2018, por lo que se podría dar continuidad a este estudio con una muestra mayor de pacientes a los que se les está proporcionando radioterapia temprana.

Se realizó una investigación con el título "Tumores cerebrales en el hospital nacional de niños Benjamín Bloom revisión de casos de los últimos 10 años", en donde se concluyó que el meduloblastoma y el astrocitoma son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en edad pediátrica y que la evolución de los pacientes fallecidos se ve afectada en gran medida al retraso en el tratamiento adyuvante, la presencia de complicaciones infecciosas y efectos propios del tumor (edema, herniación, hemorragias)<sup>22</sup>.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

Conocer la experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 a 31 de diciembre 2019.

### Objetivos específicos

1. Identificar las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con meduloblastoma.
2. Describir el diagnóstico clínico e histopatológico de pacientes con meduloblastoma
3. Comparar el periodo de tiempo entre diagnóstico y cirugía, cirugía y radioterapia, radioterapia y quimioterapia en los pacientes con meduloblastoma antes y después del inicio del centro nacional de radioterapia
4. Evaluar la sobrevida global de los pacientes con meduloblastoma y posterior al inicio del centro nacional de radioterapia.

## **MARCO TEORICO**

### **TUMORES PEDIATRICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Los meduloblastomas son tumores neuroepiteliales embrionarios altamente malignos e invasivos que surgen en el cerebelo. Los primeros en introducir el termino fueron Cushing y Bailey en el año 1926, describiendo estos como tumores cerebelosos indiferenciados que provocan recaídas con tendencia a progresar rápidamente, identificando una supervivencia corta posterior a la cirugía. La evolución del tratamiento, incluida la introducción de la radioterapia adyuvante y, posteriormente, la quimioterapia permitió una mejora gradual en el resultado a largo plazo de la supervivencia.

El meduloblastoma ahora puede ser curado en la mayoría de los niños afectados mediante una combinación de cirugía, radioterapia (para niños mayores de 3 años), y quimioterapia. A pesar del progreso realizado, la terapia actual a menudo falla en pacientes con meduloblastoma metastásico y los casos de recaída de la enfermedad siguen siendo universalmente fatales.<sup>24</sup>

CBTRUS en el periodo de 2007-2008 estimó una incidencia tanto para tumores malignos como no malignos de 4.5 casos por cada 100,000 persona-años para niños de los 0 a 19 años<sup>11</sup>. Mientras que para el periodo de 2006-2010 se registraron 5.26 por 100,000 niño/as<sup>2</sup>. Los tumores embrionarios del SNC constituyen el 25% de los tumores del SNC en menores de 18 años. Los meduloblastomas representan la mayoría de los tumores embrionarios infantiles y por definición se presentan en la fosa posterior, tomando en cuenta específicamente los tumores de fosa posterior los meduloblastomas comprenden cerca de 40 % de todos los tumores.<sup>12</sup>

En Estados Unidos existen aproximadamente 400 casos por año, con una edad máxima de incidencia entre los 5 y 6 años (Gurney et al. 1996). Más del 70% se observan en menores de 10 años y alrededor del 20% se presentan en menores de 2 años. El meduloblastoma es más común en el sexo masculino y estos representan dos tercios de todos los casos<sup>21</sup>

## **MEDULOBLASTOMA**

Es un tumor embrionario localizado en la fosa posterior constituido por células azules, pequeñas y redondas. Representa el tumor cerebral maligno más frecuente en niños, con una incidencia 0.73 casos por 100 000 habitantes, conformando así el 25 % de todos los tumores cerebrales infantiles. Se ha observado que el 70 % de los pacientes son menores de 16 años y además predomina ligeramente en varones.<sup>1,4.</sup>

El meduloblastoma no es curable con la sola intervención quirúrgica, la adición de radioterapia con megavoltage a todo el neuroeje ha generado resultados dramáticos en cuanto al tratamiento; sin embargo, un grupo significativo de niños, en particular aquellos con grandes tumores (Chang T3b y T4), residuo tumoral considerable ( $>1.5\text{cm}^3$ ) y aquellos con metástasis, desarrollarán enfermedad recurrente. El tratamiento de estos niños con quimioterapia al momento de la recurrencia, produjo respuestas transitorias permitiendo así un manejo paliativo. Por otro lado, la adición de quimioterapia a la radioterapia convencional ha dado resultados de mejoría, sacando a relucir la importancia de buscar aproximaciones multidisciplinarias para el manejo de este tumor.<sup>3</sup>

## **FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS**

Se han estudiado tres tipos de radiación en relación con el riesgo de tumor cerebral: radiación ionizante, Radiación EM y radiación de RF. Las células meníngeas parecen ser particularmente susceptible a los efectos de la radiación ionizante. Por el contrario, los datos no apoyan que tenga un papel importante EM y RF como factores de riesgo<sup>30</sup>

Los componentes dietéticos asociados con un mayor riesgo de tumores cerebrales incluyen a los NOC y posiblemente la ingesta de grasas en la dieta. Se ha observado que la ingestión de antioxidantes, frutas y verduras pueden reducir el riesgo de tumores cerebrales. Los compuestos N-nitrosos son neurocarcinógenos potentes en modelos animales, la exposición humana a estos agentes se produce tanto de fuentes endógenas como exógenas. Las principales fuentes exógenas de exposición poblacional a los NOC incluyen humo de tabaco, cosméticos, interiores de automóviles y carnes curadas. Otras fuentes incluyen productos de goma (chupetes para bebés, tetinas) y ciertos medicamentos, incluidos antihistamínicos, diuréticos, hipoglucemiantes orales, antibióticos, tranquilizantes y opiáceos.<sup>30</sup>

El apoyo indirecto para la hipótesis NOC incluye la observación de que ciertos inhibidores del proceso de nitrosación, como lo son las vitaminas C y E, parecen reducir el riesgo de tumores cerebrales en adultos y niños. Los estudios dietéticos han demostrado un riesgo reducido de tumores cerebrales en niños que consumen cantidades mayores de frutas y jugos de frutas, vitaminas prenatal (incluidas las vitaminas A, C y el folato) además el aumento de la ingesta materna de verduras se han asociado con un menor riesgo de tumores cerebrales en la descendencia<sup>25</sup>.

## **HISTOLOGIA Y BIOLOGIA MOLECULAR**

El MB es un tumor altamente celular y denso, con núcleos prominentes y escaso citoplasma. Se observan las Pseudorosetas de Homer Wright, las cuales no son patognomónicas del meduloblastoma pero se observan en la familia de los tumores de células pequeñas redondas y azules. La OMS distingue 5 subtipos:  
13,14

### **1. Clásico**

Es el más frecuente, conforma el 70 % de los casos, histológicamente se observa como una densa proliferación en sabana de células azules, pequeñas y redondas, con núcleos densos y alto índice de proliferación. <sup>14</sup>

### **2. Desmoplásico nodular**

Es más frecuente en lactantes y adultos y su pronóstico más favorable, contiene nódulos dispersos con una alta densidad de células tumorales entremezcladas con zonas de menor densidad celular. Una variante es el meduloblastoma con modularidad extensa caracterizado por diferenciación neuronal y extensa modularidad.<sup>6</sup>

### **3. Anaplásico.**

Es la variante más agresiva, células grandes, núcleos pleomorficos, numerosas mitosis, zonas de necrosis y cuerpos apoptoticos, constituyen el 4% de todos los meduloblastomas. Se asocian a metástasis grandes (Bulky) en la medula espinal al diagnóstico y tienen peor pronóstico.<sup>13,14</sup>

### **4. Células grandes**

### **5. Meduloblastoma con extensa nodularidad**

Meduloblastoma de células grandes y con extensa nodularidad son variantes primarias en niños las cuales tienen un buen pronostico.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente normalmente se presenta con signos y síntomas de hidrocefalia secundaria a la obstrucción del cuarto ventrículo. El diagnóstico habitualmente se hace cuando los tumores son grandes y obstruyen el flujo de líquido cefalorraquídeo en el cuarto ventrículo. Es común la cefalea abrupta y vómitos matutinos, también pueden presentar ataxia y diplopía secundaria a parálisis del sexto par craneal, papiledema y letargo<sup>17</sup>.

Los tumores en la línea media pueden causar ataxia en la marcha o inestabilidad troncal, mientras que los tumores en los hemisferios cerebelosos son más propensos a causar torpeza o falta de coordinación en las extremidades. Los mareos y la visión doble son síntomas comunes que pueden ser causados por el tronco encefálico o el nervio craneal.<sup>23</sup>

Los hallazgos del examen neurológico dependen de la ubicación del tumor en la fosa posterior. Los pacientes con tumores de la línea media suelen presentar ataxia, que se manifiesta por una marcha de base amplia o dificultad para caminar de talón a dedo. El temblor de la cabeza y el nistagmo también son comunes. Los pacientes con tumores cerebelosos laterales pueden exhibir disimetría en las pruebas dedo a nariz, temblor intencional y dificultad con las pruebas de talón a espinilla. Los déficits de nervios craneales pueden ocurrir junto con estos signos, ya sea por la participación directa de nervios específicos o por disfunción del nervio craneal debido al aumento de la presión intracraneal, como por ejemplo la presión intracraneal elevada puede inducir la disfunción de los nervios abducens causando diplopía especialmente con mirada lateral.<sup>23</sup>

De los pacientes con meduloblastoma, 20% no presentarán hidrocefalia en el momento del diagnóstico; es más probable que esta se presente inicialmente con

deficiencias cerebelares. Por ejemplo, es posible que los meduloblastomas del cerebelo en posición más lateral no causen hidrocefalia y, debido a su ubicación, es más probable que produzcan disfunción cerebelosa lateralizante (ataxia apendicular), que se manifiesta por disimetría unilateral, inestabilidad y debilidad del sexto y séptimo nervios en el mismo lado del tumor. Más tarde, cuando el tumor crece hacia la línea media y bloquea el LCR, se hacen evidentes los síntomas más clásicos relacionados con la hidrocefalia. Los hallazgos en los nervios craneales son menos frecuentes, salvo por parálisis unilateral o bilateral del sexto nervio que, por lo general, se relaciona con la hidrocefalia. A veces, los meduloblastomas se presentan con el inicio agudo de letargo y la pérdida del conocimiento debidos a una hemorragia dentro del tumor.<sup>17</sup>

La enfermedad metastásica es generalmente asintomática y aparecen metástasis al diagnóstico en un 30 a 40 % de los casos. Ocasionalmente puede dar síntomas al infiltrar las raíces nerviosas o medula espinal. Entre los principales diagnósticos diferenciales están: Ependimoma, astrocitomapilocítico, tumor teratoiderabdoide atípico.

Los niños generalmente se diagnostican dentro de 2 a 3 meses después del inicio de los síntomas, el tiempo más largo para el diagnóstico no afecta negativamente el resultado. De hecho, el tiempo más corto para el diagnóstico se correlaciona con una peor supervivencia (Halperin et al. 2001; Gerber et al. 2012), reflejando diferencias específicas de subgrupos, progresión rápida de la enfermedad y deterioro clínico en tumores más agresivos (Ramaswamy et al. 2014)<sup>24</sup>.

## DIAGNOSTICO

La TC como estudio inicial ante signos sugestivos de tumor cerebral, seguida de resonancia magnética. En TC se observa una masa hiperdensa ocupando la línea media con edema vasogénico perilesional variable y 95% con hidrocefalia. La mayoría de las lesiones más laterales son de histología desmoplásica, las cuales no son específicas de meduloblastoma.<sup>18</sup>

La RMN con gadolinio es el método de imagen de elección para evaluar los tumores de fosa posterior. El meduloblastoma es hipointenso o isointenso en imágenes T1 y tras la administración de gadolinio, suele ser hiperintenso. T2 la señal es variable, puede ser hiper o hipointensa. Las imágenes de difusión son muy útiles a la hora de diferenciar meduloblastoma del ependimoma teratoide rabdoide atípico y astrocitoma, mostrando restricción de la difusión debido a la alta celularidad del tumor, alta proporción núcleo/citoplasma y disminución del espacio extracelular.<sup>18</sup>

Es recomendable incluir en la RMN a toda la medula espinal previo a la cirugía, ya que 40 % son metastásicos al diagnóstico. Si no es posible, se debe posponer al menos 2 semanas tras la cirugía por falsos positivos debido a detritus celulares o restos hemorrágicos. La RMN craneal posterior a la cirugía se debe realizar primeras 48 – 72 horas o 14 días después de la misma para evaluar la cantidad de tumor residual post cirugía. Entre 3 y 14 días después de la cirugía puede dar falsos positivos por cambios postquirúrgicos o sangre.<sup>18</sup>

El diagnóstico de meduloblastoma debe considerarse en cualquier niño que presente un tumor de fosa posterior, incluso en presencia de hallazgos neurorradiológicos atípicos (Eran et al. 2010). La resonancia magnética preoperatoria de todo el neuroaxis es fundamental para evaluar la diseminación

de la enfermedad previa al tratamiento, porque se observa diseminación del tumor leptomeníngeo en aproximadamente el 30% de los casos en el momento del diagnóstico (Terterov et al. 2010)<sup>24</sup>

El estudio del LCR es preferible por punción lumbar por mejor sensibilidad que a nivel ventricular, una muestra en el momento de la cirugía y otras 2 semanas después por punción lumbar. Ya que, en caso de discordancia entre ellas, el LCR intraoperatorio positivo está asociado con peor pronóstico, aunque si el LCR por punción lumbar es negativo el paciente será catalogado como M0.<sup>19</sup>

## **TRATAMIENTO**

La mayoría de los pacientes presentan hidrocefalia al inicio de la enfermedad debido a la obstrucción del cuarto ventrículo y generalmente su tratamiento es la primera intervención que se realiza. Al catalogar al paciente con el diagnóstico de meduloblastoma el tratamiento es multimodal el cual consiste en tres pilares importantes<sup>20</sup>

- **Cirugía**

El procedimiento quirúrgico se considera una parte estándar del tratamiento para la confirmación histológica del tipo de tumor y un medio de mejorar el desenlace. Las resecciones totales o casi totales se consideran óptimas, si se pueden llevar a cabo de forma inocua. Después de la cirugía, los niños pueden presentar deficiencias neurológicas importantes como consecuencia de una lesión encefálica preoperatoria relacionada con el tumor, hidrocefalia o lesión encefálica relacionada con la operación.<sup>20</sup>

La cirugía juega un papel clave en el tratamiento del meduloblastoma. Los objetivos del tratamiento quirúrgico es la resección total o casi total del tumor, el manejo de la hidrocefalia y recolección de tejidos para diagnóstico, histopatología y estudios moleculares.<sup>24</sup>

- **Radioterapia**

La radioterapia antitumoral consiste en la administración de radiación ionizante para erradicar o despoblar células tumorales, sin sobrepasar los límites tolerables para los tejidos normales. El objetivo de la radioterapia se basa en un aumento del control local del tumor y en consecuencia, conseguir un aumento de la supervivencia. Los tratamientos de radioterapia son muy precisos y conformados, esto quiere decir que van muy dirigidos a la zona que se desea tratar, con el objetivo de poder dar la máxima dosis posible y causar el mínimo daño a los órganos críticos cercanos<sup>32</sup>.

La radioterapia dirigida al sitio del tumor primario y cráneo espinal debe de darse en un tiempo no menor de 3 semanas al post quirúrgico, por el efecto hipoxico secundario a la cirugía, lo más recomendado por la literatura internacional es dar la radioterapia entre la quinta y séptima semana. Por lo general, esta se administra con un margen de 1 a 2 cm alrededor del sitio del tumor primario, preferiblemente con técnicas conformadas.

Las dosis convencionales de radioterapia tienen alrededor de 36 Gy en el eje craneoespinal además un refuerzo de 18-20 Gy en fosa posterior (dosis total 54 – 56 Gy). Usando tales dosis, varios estudios han informado que entre el 55% y el 70% de los niños están vivos y libres de enfermedad progresiva a los 5 años del diagnóstico<sup>13</sup>. La quimioterapia se administra rutinariamente durante la radioterapia y después de esta.

Se intenta evitar o posponer la radiación para los niños menores de 3 años, dado su profundo efecto a esta edad.<sup>7,8</sup> Después de la resección del tumor, se realiza radiación de la totalidad del eje craneoespinal seguido se recomienda la radiación de la fosa posterior o refuerzo de lecho tumoral independientemente de la presencia de enfermedad clínicamente detectable.

Una alta proporción de sobrevivientes de meduloblastoma tienen secuelas importantes a largo plazo, algunos de estos efectos tardíos están relacionados con la hidrocefalia, complicaciones de la cirugía y con el tumor en sí, pero es probable que el factor más importante en la patogénesis de estas secuelas es la dosis de irradiación craneo espinal necesaria para tratar esta enfermedad. Varios estudios han demostrado pérdidas marcadas de coeficiente intelectual de hasta 30 puntos o más, que son más predominantes en los niños pequeños, particularmente los menores de 7 u 8 años<sup>13</sup>.

Para esta enfermedad en el grupo de edad pediátrica, son mejores las máquinas de telecobalto y estos niños deben ser preferiblemente referidos a tiempo a un centro superior bien equipado con instalaciones de radioterapia e infraestructura para prevenir efectos secundarios innecesarios. Cuando el tratamiento se retrasa más allá de 6–7 semanas los pacientes cursan con un peor resultado.

Hay mejoría en la supervivencia de los pacientes cuando existe un intervalo más corto desde la cirugía hasta el inicio de la radioterapia, ya que después de la cirugía definitiva el tratamiento debe ser iniciado dentro de 4-7 semanas. Ensayos de la SIOP demostraron que se observa un aumento en el riesgo de recaída si el tratamiento de radioterapia es realizado después de 7 semanas<sup>2</sup>. Para prevenir los efectos adversos de la radioterapia en el desarrollo del sistema nervioso, esta se evita inicialmente en niños menores de 3 años de edad.<sup>2</sup>

Además de sus efectos en el desarrollo neurocognitivo, la RT craneoespinal puede causar disminución del crecimiento esquelético, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo, todo lo cual puede ser minimizado con dosis más bajas de radiación y/o nuevas técnicas.<sup>25</sup>

Existen efectos tóxicos de la radiación que deben tomarse en cuenta al momento de informar al paciente, los cuales se pueden observar tanto a nivel de piel como eritema, hiperpigmentación, radionecrosis, atrofia o telangiectasias; como también afectación a nivel de mucosas manifestándose como mucositis, Osteradionecrosis maxilar, la cual puede aparecer hasta años después de haber finalizado el tratamiento. Además, también se puede observar otra sintomatología como náuseas, vómitos, diarrea, necrosis intestinal y disfunción tiroidea.<sup>32</sup>

- **Quimioterapia**

La quimioterapia que habitualmente se administra durante la radioterapia y después de esta, es un componente estándar del tratamiento para los niños mayores con meduloblastoma y otros tumores embrionarios, esto a base de ciclos alternos de cisplatino y etoposido con vincristina y ciclofosfamida, en la mayoría de los protocolos se completan 6 ciclos en total. Se puede utilizar quimioterapia posterior al control local del meduloblastoma para posponer la radioterapia en los niños menores de 3 años con meduloblastoma y evitar así alteraciones en el desarrollo cognitivo del paciente.<sup>9</sup>

## **COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO**

Cada componente del tratamiento puede causar complicaciones tardías que tienen un efecto profundo en la calidad de vida y longevidad en los sobrevivientes de meduloblastoma<sup>25</sup>. Aunque los efectos tardíos del tratamiento en la calidad de

vida a menudo se atribuyen a la irradiación craneoespinal (RT), la quimioterapia tiene un papel significativo en agravar los efectos adversos de la RT.<sup>27</sup>

- Síndrome de la fosa posterior, también llamado mutismo cerebeloso, es un trastorno distintivo por complicación postoperatoria causada por una lesión en el vermis cerebeloso o en los núcleos dentados.
- El deterioro neurocognitivo se observa comúnmente después del tratamiento multimodal para el meduloblastoma, esto puede ser grave. La toxicidad tardía ha sido particularmente prominente en niños pequeños
- La ototoxicidad es un riesgo significativo dadas las dosis de RT utilizadas en los protocolos de meduloblastoma, y puede haber toxicidad sinérgica entre la RT y la quimioterapia con cisplatino. Aproximadamente del 40 al 60% de los sobrevivientes a largo plazo de meduloblastoma infantil experimentan pérdida de audición de moderada a severa<sup>28</sup>
- La RT craneoespinal puede causar una disminución del crecimiento del esqueleto, lo que resulta en una significativa disminución de la altura adulta. Este efecto parece estar mediado por la disminución de los niveles de hormona del crecimiento y puede evitarse parcialmente con dosis reducidas de radiación o el uso RT de protones<sup>25</sup>
- La irradiación del eje hipotalámico hipofisario puede dar lugar a deficiencia de la hormona del crecimiento, ACTH y TSH. Además, la irradiación de la tiroides puede causar hipotiroidismo primario. Hipogonadismo y pubertad precoz también han sido descritos.

- Se ha observado que la exposición a dosis bajas de radiación en los ojos es un factor de riesgo para cataratas prematuras.
- La incidencia de neoplasias secundarias tanto benignas como malignas, es mayor en niños después de radioterapia y/o quimioterapia para tumores malignos primarios del sistema nervioso central. Estos tumores secundarios pueden diagnosticarse años después de la presentación inicial. los cánceres secundarios más comunes son localizados en el cerebro y la tiroides<sup>29</sup>. La incidencia acumulada puede estar aumentando durante la era de la terapia multimodal.

## **ESTADIAJE**

La estadificación y la posterior estratificación del riesgo son cruciales en el manejo del meduloblastoma. La clasificación de estadificación actual requiere el análisis del LCR, resonancia magnética del cerebro y toda la columna vertebral con y sin gadolinio. Se prefiere el LCR de la región lumbar porque es un medio más sensible que el líquido ventricular para detectar enfermedad diseminada. El LCR debe obtenerse de la región lumbar 2 semanas después de la operación para evitar un falso positivo en la citología después de la resección inicial.

Las contraindicaciones para la punción lumbar (aumento presión intracraneal, etc.) deben considerarse. La evaluación del LCR para la enfermedad diseminada es crucial, porque hasta el 10% de los adultos y el 30% de los niños tienen evidencia de enfermedad diseminada en la presentación. Tradicionalmente, los pacientes con meduloblastoma se estratifican en grupos estándar y de alto riesgo para terapia según la presentación clínica, dependiendo de presencia de metástasis (M1 – M4) o enfermedad residual  $> 1.5 \text{ cm}^2$  según la estratificación norteamericana, como determinado por la RM postoperatoria temprana (dentro

de las 24–72 h) Se determina el tipo de grupo de riesgo para un paciente con MB según la clasificación de Chang para metástasis<sup>13</sup>.

Los pacientes generalmente se dividen en esquemas estratificados por riesgo sobre la base de la edad, la extensión de la enfermedad residual y la diseminación. 60 a 70% de los pacientes mayores de 3 años son asignados al grupo de riesgo promedio. Los pacientes de alto riesgo incluyen aquellos en la categoría diseminada y en ensayos norteamericanos aquellos que tienen menos de una resección gruesa o casi total, que se define arbitrariamente como 1,5 cm<sup>2</sup> de residuo de enfermedad postoperatoria<sup>13</sup>.

## **PRONOSTICO**

Con la terapia moderna multimodal, aproximadamente el 75% de los niños diagnosticados con meduloblastoma sobrevivirá hasta la edad adulta.<sup>26</sup> Entre los factores que se asocian con peor pronóstico se incluyen la edad temprana, enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico, enfermedad residual después de la resección, células grandes, la histología anaplásica. Los niños menores de tres años tienen mal pronóstico, con una supervivencia estimada a los 5 años de aproximadamente 40 a 50%<sup>26</sup>. Esto se debe en parte a la necesidad de reducción o eliminación de la radiación en estas edades. Los niños pequeños con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen particularmente mal pronóstico, con una supervivencia a cinco años de aproximadamente 15 a 30%<sup>26</sup>

## **DISEÑO Y METODO**

### **Tipo de diseño**

Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal.

### **Universo**

Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma en el HNNBB en el periodo 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2019 de la base de datos de ESDOMED, los cuales en los censos hospitalarios se incluyen dentro del diagnóstico de tumores malignos de cerebelo; en ese periodo fue un total de 97 pacientes.

El código con el que se encuentran censado según el CIE 10 es C71.6.

### **Población y/o muestra**

De los 97 pacientes con diagnóstico de tumores malignos del cerebelo según el CIE 10 se tomó como población un total de 41 pacientes, los cuales tenían el diagnóstico de meduloblastoma y además cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterio de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma.
- Edad mayor de 3 años y menor a 18 años.
- Diagnóstico de meduloblastoma entre el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2019

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con datos incompletos en el expediente clínico o que no contaban con expediente clínico debido a depuración en HNNBB.

### **Limitaciones del estudio**

La población del estudio fue de 41 pacientes, de los cuales 39 fueron confirmados por biopsia y 2 fallecieron antes de la intervención quirúrgica para poder confirmar el diagnóstico por biopsia, sin embargo, fueron catalogados como meduloblastoma por hallazgos radiológicos y clínica, por lo que se tomaron en cuenta dentro del estudio.

## **MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS**

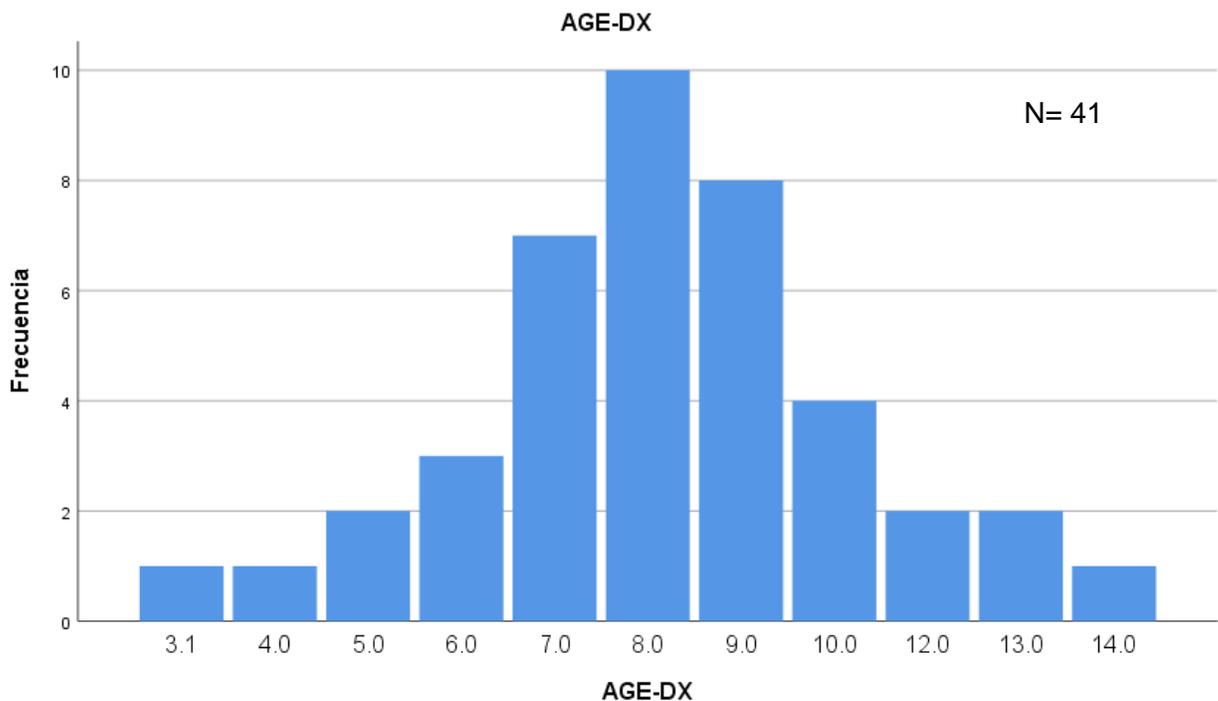
Inicialmente se solicitó la base de datos de pacientes con diagnóstico de tumores malignos de cerebelo del HNNBB en ESDOMED, además la base de datos no publicados de pacientes con meduloblastoma del departamento de oncología, en base a las cuales se escogieron los expedientes clínicos a utilizar y posteriormente se realizó una categorización de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

Se elaboró una ficha de recolección de datos mediante la plataforma Google Forms, con preguntas cerradas que generaron respuesta a los objetivos, la cual se completó solamente con los datos que se encuentran en los expedientes clínicos, ya que no se tuvo contacto con el paciente ni con los familiares. Se tomaron en cuenta los criterios de exclusión, ya que si los expedientes no contenían los datos completos o estos ya habían sido depurados por ESDOMED no se tomaron en cuenta.

Se solicitaron los permisos correspondientes para poder tener acceso a los expedientes clínicos que se encuentran archivados en el HNNBB, posteriormente los datos obtenidos se colocaron en una base de datos de Microsoft Excel para luego ser exportados y analizados mediante el programa SPSS, en donde la supervivencia libre de enfermedad y las tasas de supervivencia global se midieron desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de muerte. La supervivencia libre de enfermedad y las estimaciones de supervivencia global se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier, además se compararon entre los grupos mediante la prueba Log-Rank test, en dicho análisis se contó con la participación de Dra. Soad Fuentes Alabi oncohematóloga pediatra con master en salud pública y epidemiología, directora científica registro de cáncer oncopediátrico de El Salvador y programa nacional de cáncer infantil de El Salvador.

## RESULTADOS

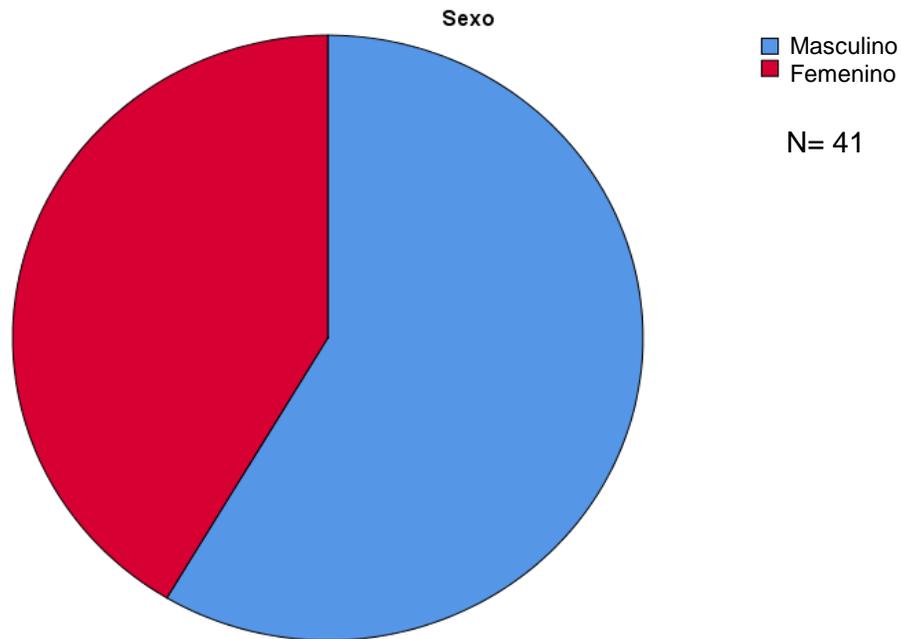
Gráfico 1. Edad al diagnóstico



Fuente: elaboración propia, a partir de base de datos de "experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019"

De los 41 pacientes, la media de edad al diagnóstico fue de 8.2 años con una desviación estándar de +/- 2.3 años; el rango de edades osciló entre 3.1 y 14 años. Las edades más frecuentes en orden descendente fueron 8, 9 y 7 años.

Gráfico 2. Sexo de pacientes con meduloblastoma

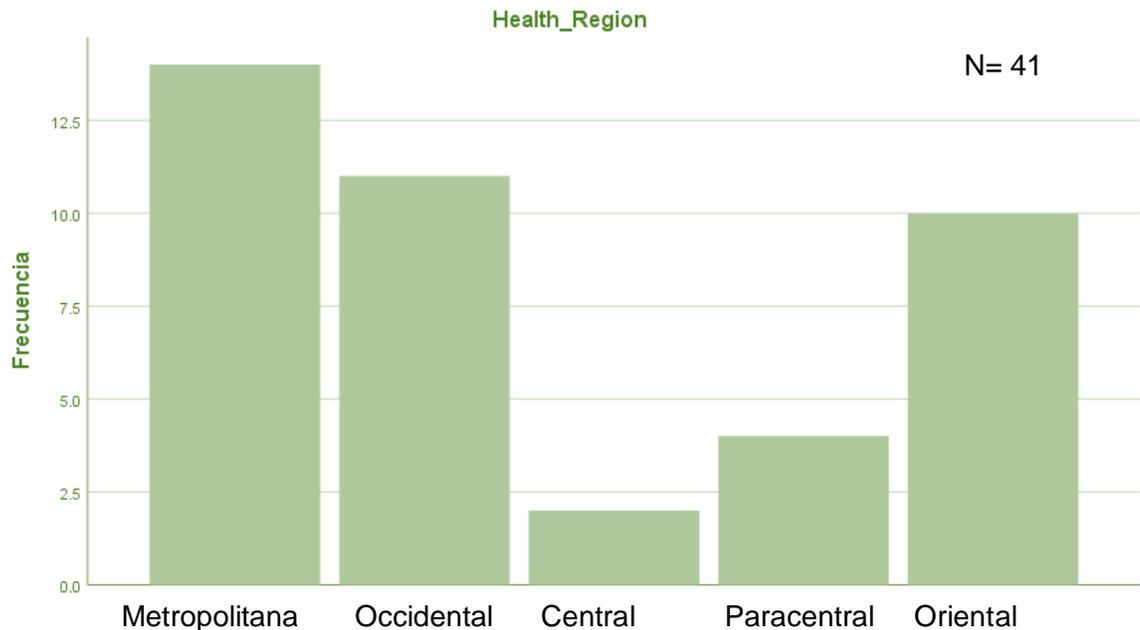


Sexo	<2018	>= 2018	Global
Femenino	15	2	17
Masculino	19	5	24

Fuente: elaboración propia, a partir de base de datos de “experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019”

De los 41 pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, 24 fueron masculinos que corresponde al 59% y 17 fueron del sexo femenino que corresponde a 41%. predominando el sexo masculino con una razón masculino femenino 1.4:1.

Gráfico 3. Área geográfica de domicilio

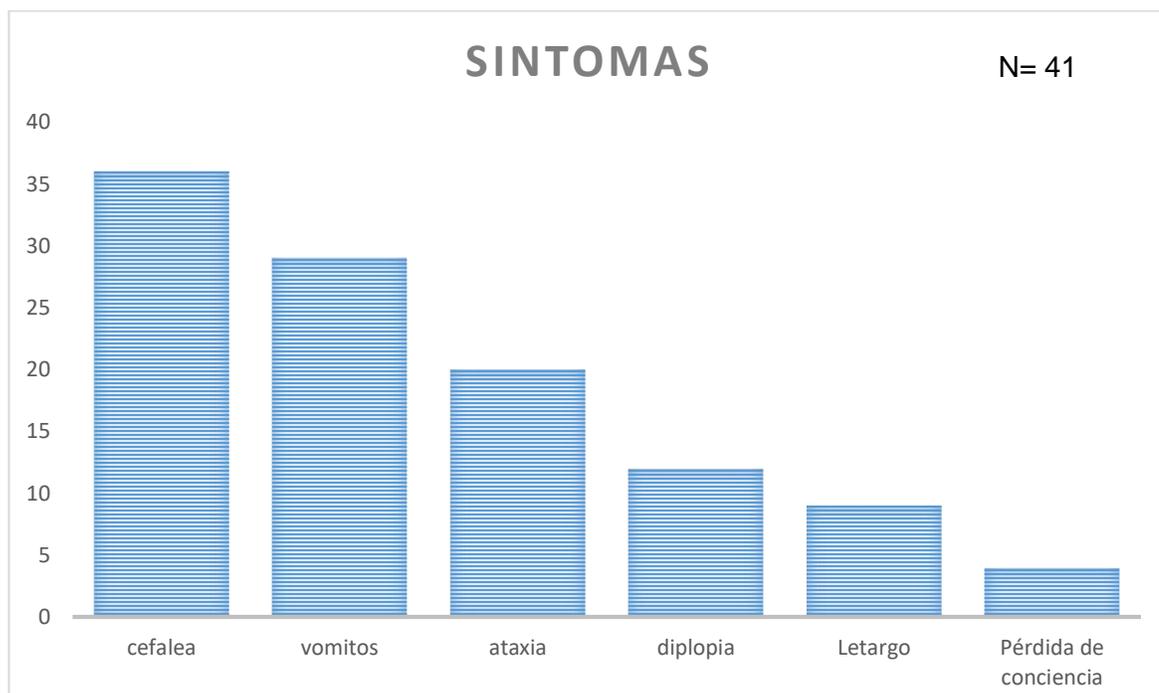


Fuente: elaboración propia, a partir de base de datos de “experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019”

En orden de frecuencia, de los 41 pacientes con diagnóstico de meduloblastoma 14 provienen del área metropolitana que corresponde al 34% predominando en San Salvador, área occidental 27% (11), Oriental 24% (10), paracentral 10% (4) y central 5% (2).

En los departamentos de Chalatenango, Morazán, Sonsonate y San Vicente no se reportó ningún caso.

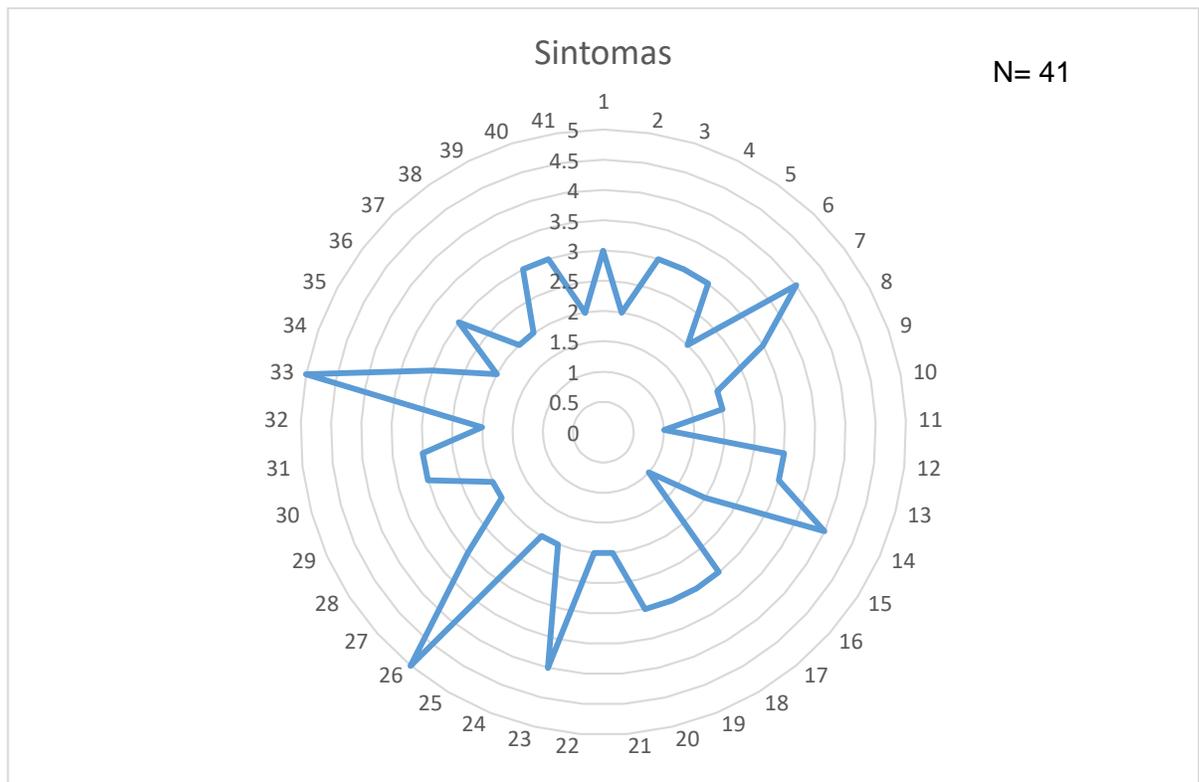
**Gráfico 4. Síntomas al diagnóstico**



Fuente: elaboración propia, a partir de base de datos de “experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019”

El síntoma predominante fue la cefalea, la cual se presentó en 87.8% de los pacientes que corresponde a un total de 36, seguido por los vómitos presentado por 29 pacientes (70.7%), ataxia en 20 pacientes (48.7%), diplopía en 12 pacientes (29.2%), letargo en 9 (21.9%) y la pérdida de la conciencia fue el menos frecuente con un total de 4 pacientes (9.7%).

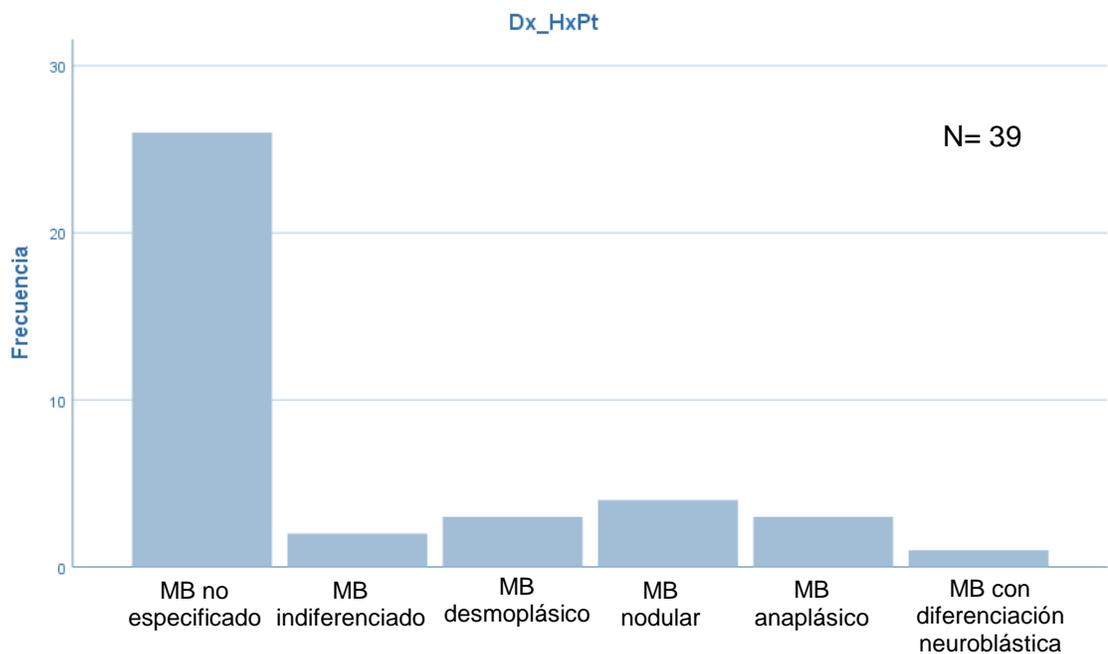
Gráfico 5. Número de síntomas presentados al diagnóstico



Fuente: elaboración propia, a partir de base de datos de "experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños benjamin bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019"

Lo más frecuente fue la presentación de 3 síntomas con un total de 18 pacientes, seguido por 2 síntomas presentados en 16. Lo menos frecuente fue la presentación con 5 y 1 síntomas asociados con un total de 2 pacientes cada uno, seguido por 4 síntomas asociados en 3 pacientes.

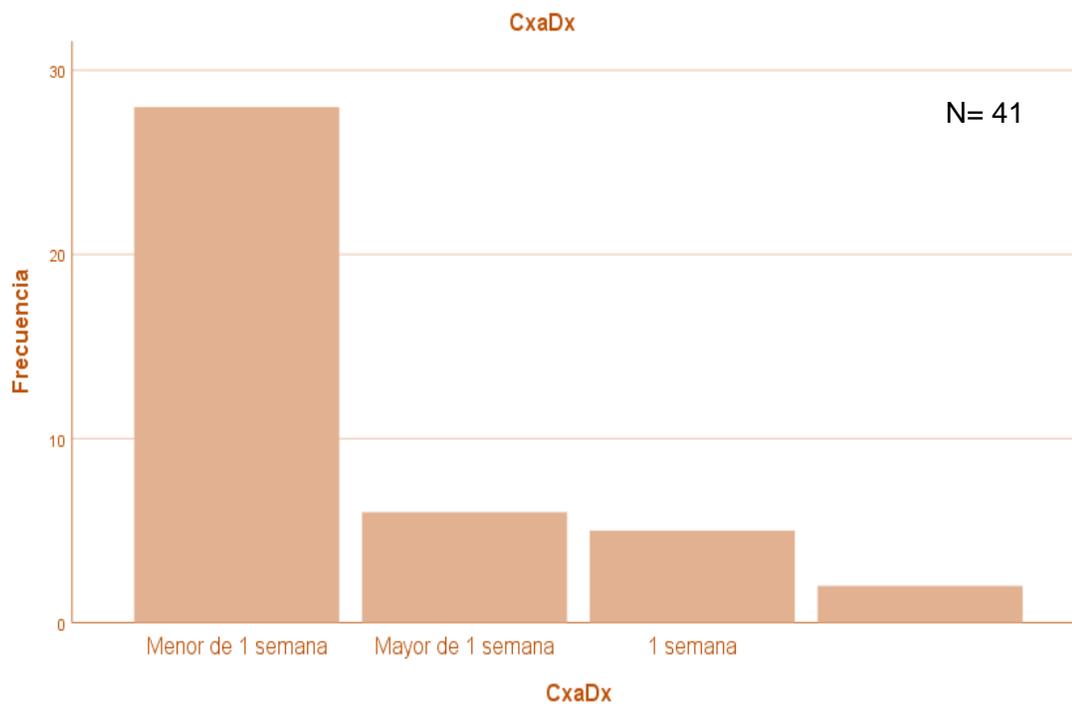
## Gráfico 6. Diagnostico histopatológico



Fuente: elaboración propia, a partir de base de datos de “experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019”

De los 41 pacientes, 2 fallecieron sin haber recibido ninguna intervención por lo que el reporte histopatológico fue realizado solamente en 39 pacientes. En estos el más frecuente fue meduloblastoma sin otra especificación en 68% (28), seguido por meduloblastoma nodular 10% (4). Los meduloblastomas desmoplásico y anaplásico cada uno 7% (3). El menos frecuente fue el meduloblastoma con diferenciación neuroblástica 2% (1).

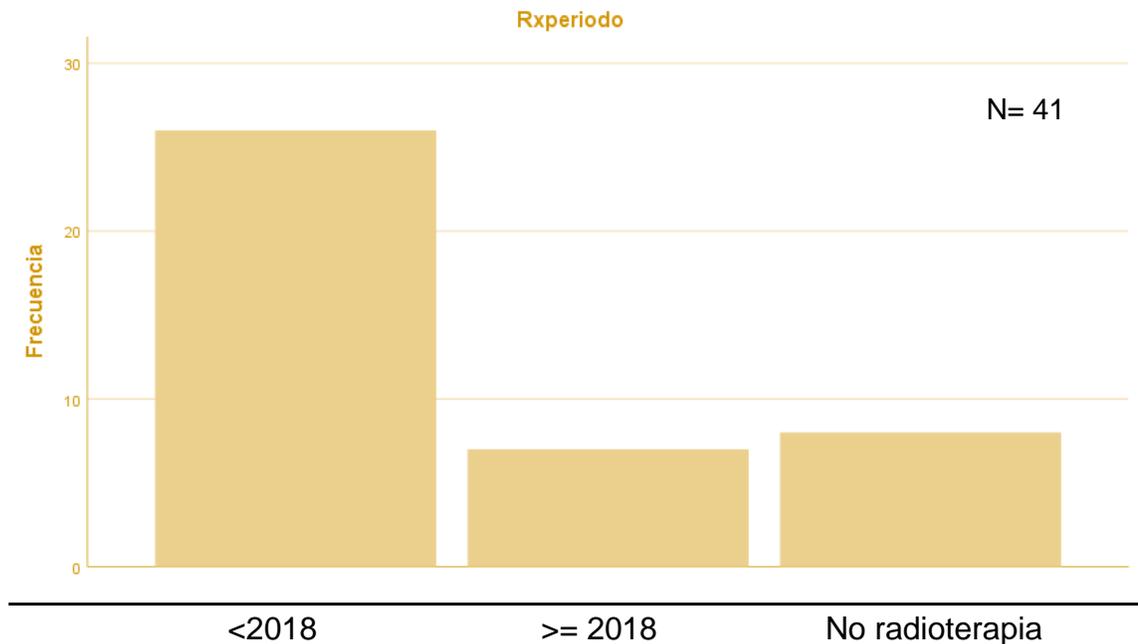
Gráfico 7. Tiempo entre cirugía y diagnóstico



Fuente: elaboración propia, a partir de base de datos de “experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019”

La media de tiempo entre cirugía y diagnóstico histopatológico fue de 0.79 semanas. El 68.3% (28) de los pacientes esperó menos de 1 semana, 12.2% (5) 1 semana, 14.6% (6) más de una semana y a 2 pacientes no se les realizó intervención quirúrgica. El tiempo máximo fue 2.3 semanas y el tiempo mínimo fue de 1 día.

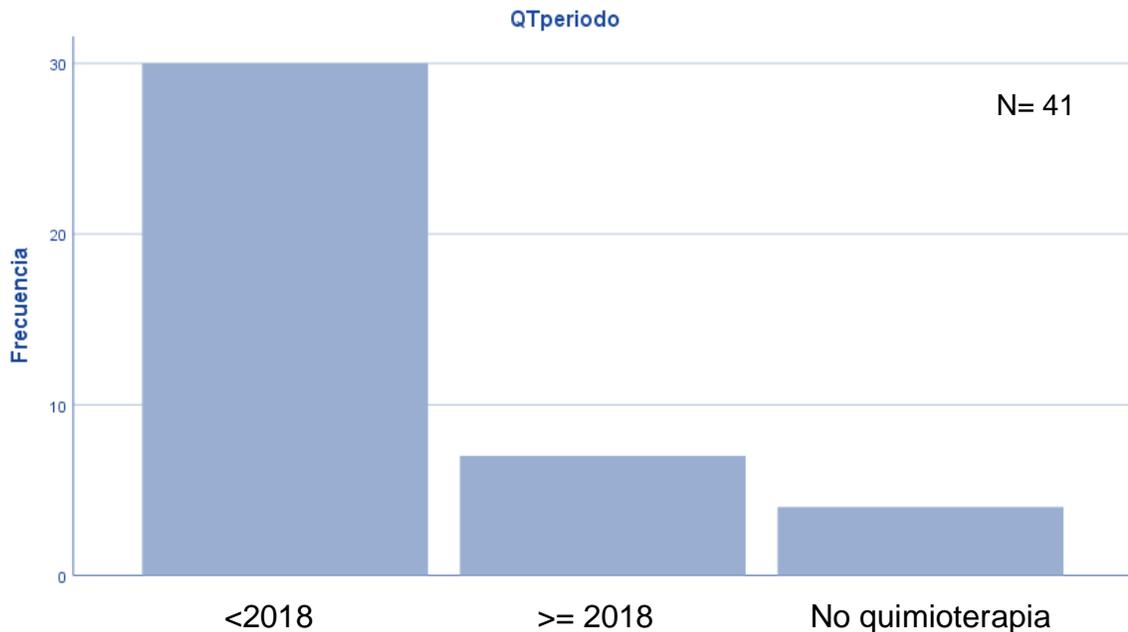
Gráfico 8. Radioterapia antes y después del centro nacional de radioterapia y tiempo entre diagnóstico y radioterapia.



Fuente: elaboración propia, a partir de base de datos de “experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019”

El 63.4% (26) recibió radioterapia antes del inicio del centro nacional de radioterapia, en donde la media de tiempo de espera era de 10 meses, con un mínimo de 10 días y máximo de 12 meses. El 17.1% (7) recibió radioterapia posterior a la apertura del centro, en este grupo de pacientes la media de tiempo para iniciar radioterapia fue de 1 mes, con mínimo de 1 mes y máximo de 3 meses. 19.5% no recibió radioterapia que corresponde a 8 pacientes los cuales todos han fallecido.

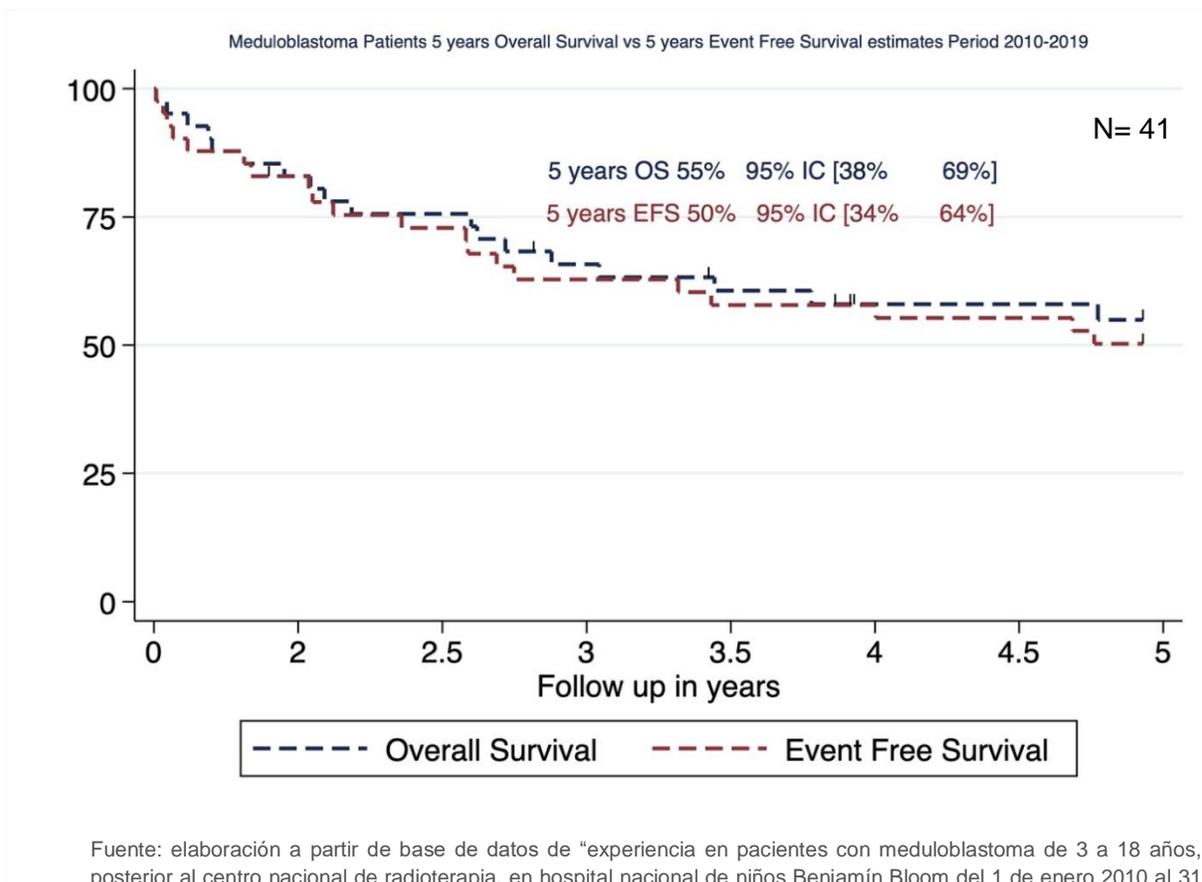
**Grafico 9: Quimioterapia antes y después del centro nacional de radioterapia y tiempo entre radioterapia y quimioterapia**



Fuente: elaboración propia, a partir de base de datos de "experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019"

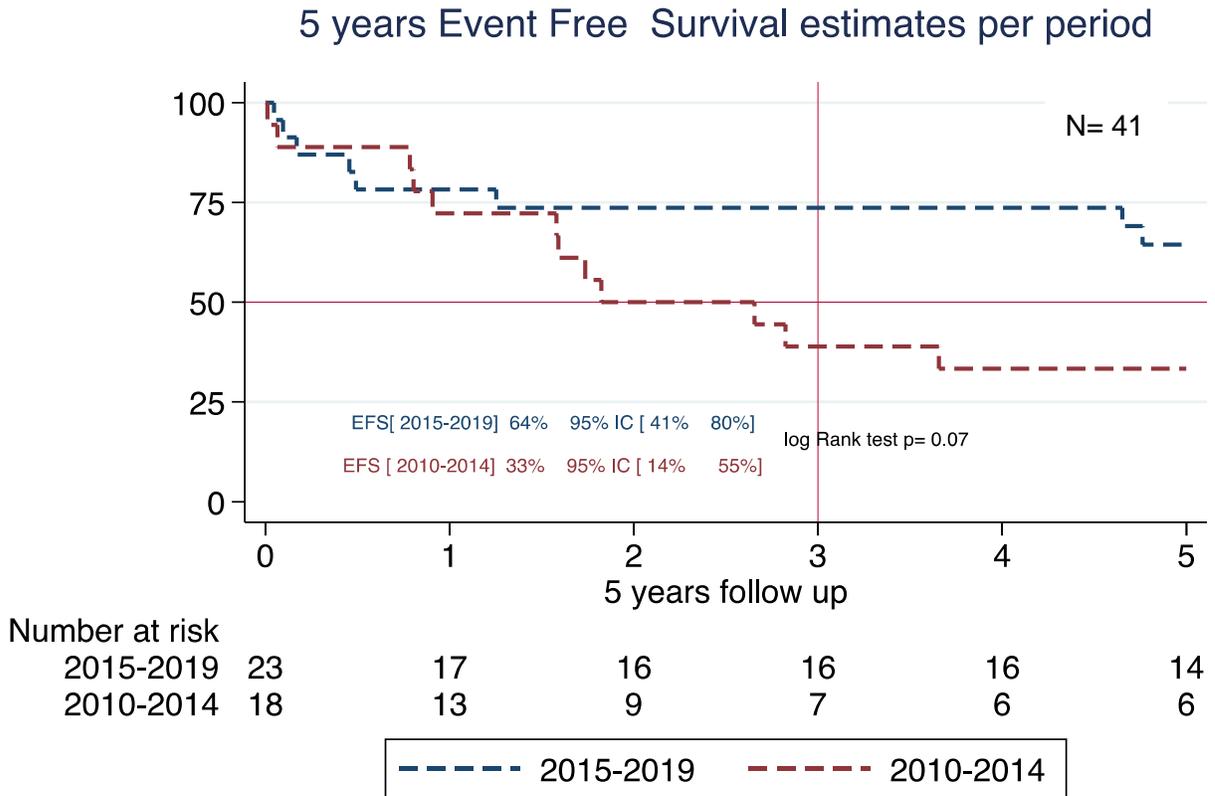
La media de inicio de quimioterapia antes y después del 2018 fue de 3 meses, previo al centro nacional de radioterapia hubieron 73.2% (30) de pacientes, con un mínimo de inicio de 7 días y máximo de 11 meses, en el segundo grupo un total de 17.1% (7) de pacientes, con mínimo de inicio de 2 días y máximo de 5 meses. Los pacientes que no recibieron quimioterapia corresponden a 9.8% (4) Solo 6 pacientes recibieron radioterapia previa a quimioterapia como está estipulado en los protocolos, todos pertenecían al grupo  $\geq 2018$ .

Gráfico 10. Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Eventos a 3 y 5 años



La supervivencia global (OS) a 3 años fue de 61% y a 5 años de 55%; las tasas de supervivencia libre de enfermedad (EFS) fueron 58% y 50%, respectivamente.

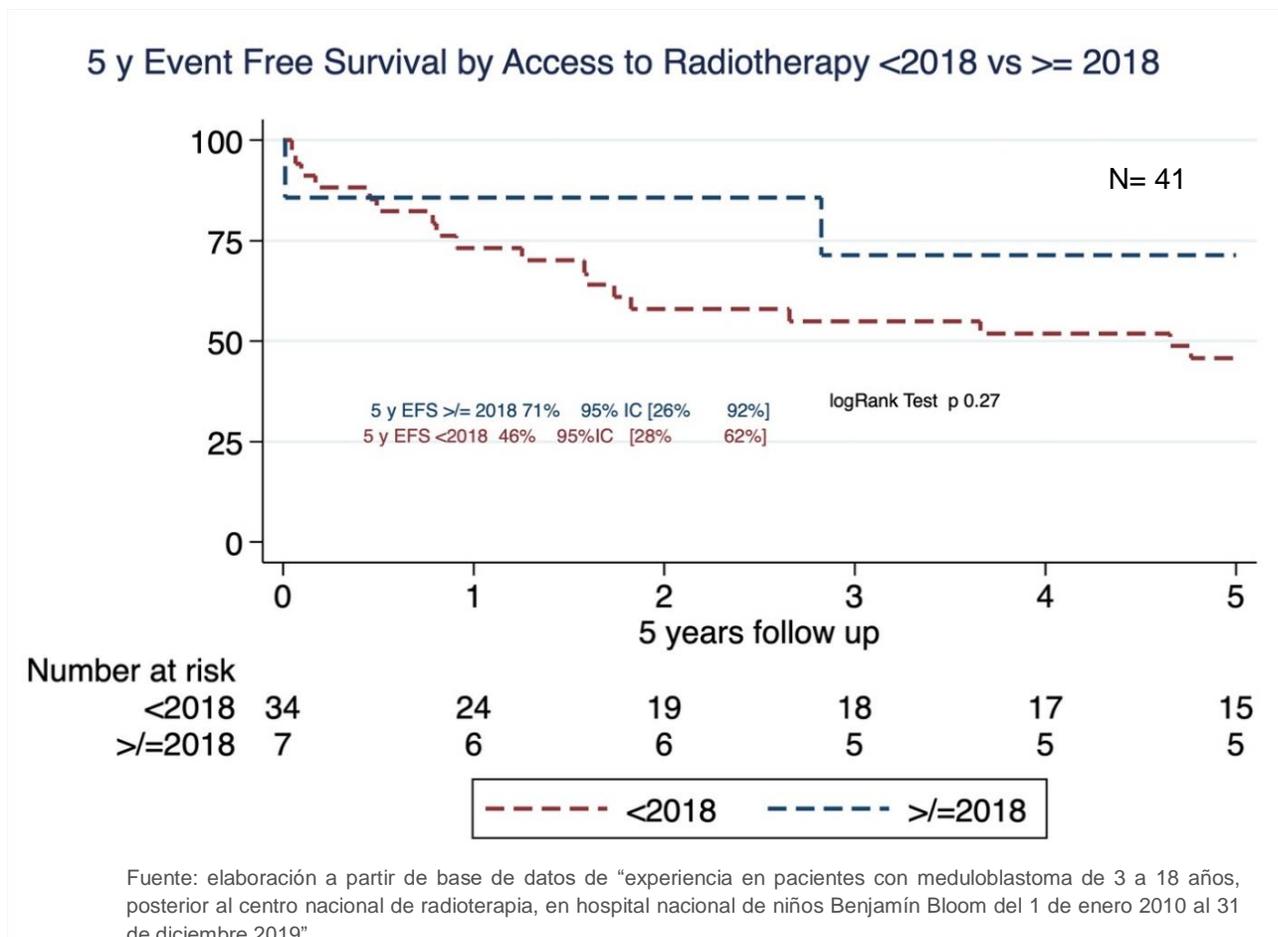
**Gráfico 11. Sobrevida Libre de Eventos a 5 años por periodo de diagnostico**



Fuente: elaboración a partir de base de datos de "experiencia en pacientes con meduloblastoma de 3 a 18 años, posterior al centro nacional de radioterapia, en hospital nacional de niños Benjamín Bloom del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre 2019"

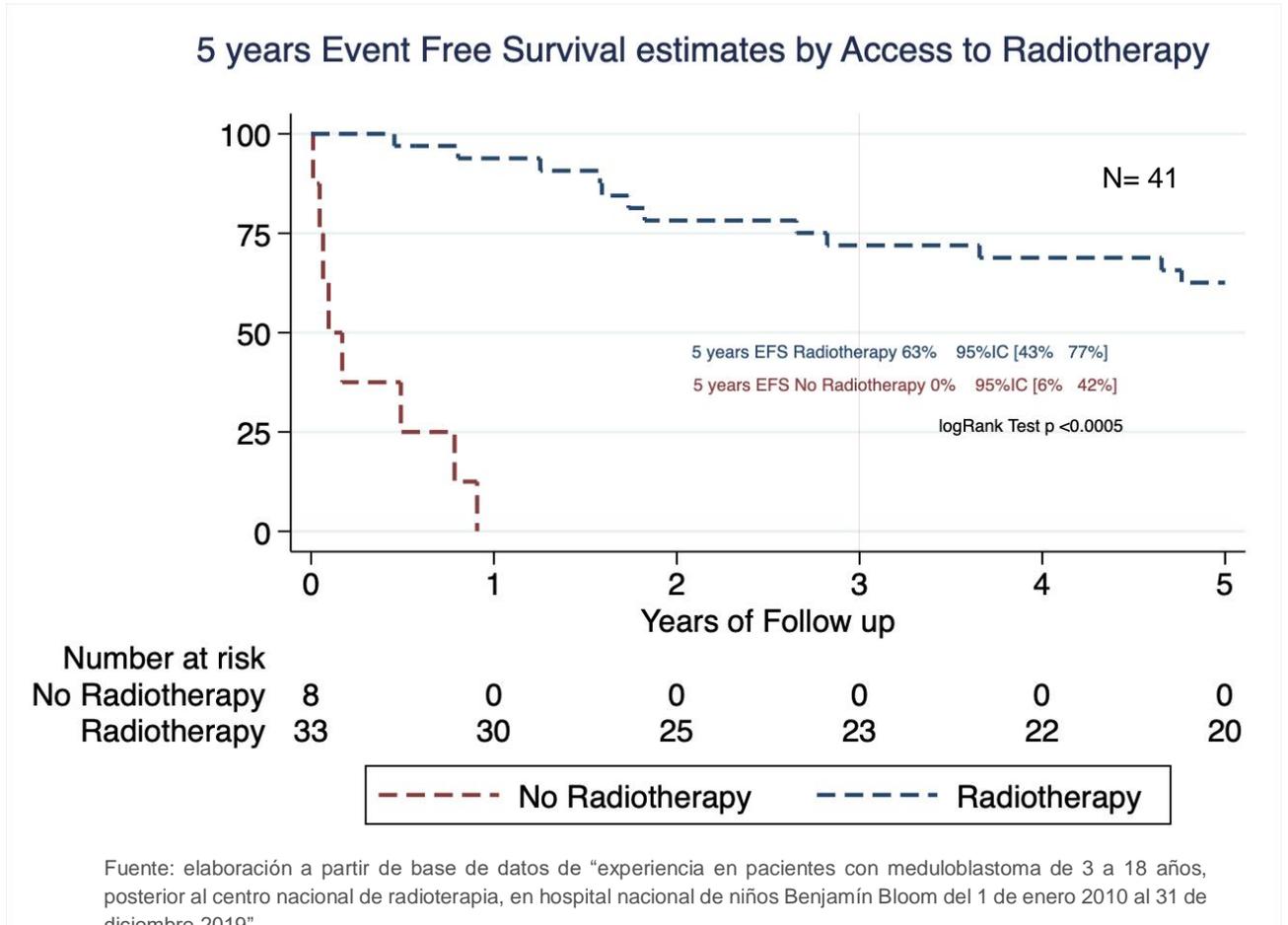
La tasa de EFS a 5 años para los pacientes que fueron diagnosticados en el periodo de 2010- 2014 fue de 33% y entre 2015-2019 fue de 64%.

Gráfico 12. Sobrevida Libre de Eventos a 5 años Pacientes diagnosticados antes de periodo de Centro Nacional de Radioterapia (<2018) vs diagnosticados después (>= 2018)



Los pacientes diagnosticados después del periodo de inicio de operaciones del Centro Nacional de Radioterapia alcanzaron una sobrevida libre de eventos a 5 años del 71% comparado a una sobrevida del 46% de los pacientes con diagnóstico antes de dicho centro. Sin embargo, al realizar el análisis de LogRank Test p 0.27, la diferencia entre ambos grupos no es significativa debido a que el número de pacientes diagnosticados después del 2018 así como el periodo de seguimiento es menor que aquellos que fueron diagnosticados antes de ese año.

Gráfico 13. Sobrevida Libre de Eventos a 5 años pacientes Radioterapia vs No Radioterapia



Tasa de sobrevida libre de eventos en pacientes con acceso a radioterapia fue de 63% mientras que todos los pacientes que no fueron irradiados no lograron sobrevivir a los 5 años del diagnóstico, falleciendo en una mediana de tiempo de 3 meses, con una significancia estadística de  $P < 0.0005$ .

## DISCUSIÓN

El presente estudio analiza 41 pacientes pediátricos (mayores de 3 años) con diagnóstico de meduloblastoma confirmado histológicamente, admitidos en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y Centro Médico Ayúdame a Vivir durante el periodo de 2010 al 2019. En un estudio publicado en 2010 en *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, en Pediatric Unit, Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori”, se encontró que la incidencia de meduloblastoma era significativamente mayor en masculinos que en femeninos (60% en niños), lo cual se asemeja a nuestra investigación en donde predominaron masculinos en 59%, con una razón masculino femenino de 1.4:1.

En una publicación de NIH, titulada *Management of Pediatric and Adult Patients with Medulloblastoma* publicado en 2014, se encontró que el pico de incidencia fue entre 5 y 9 años, sin embargo, los pacientes pueden ser afectados a todas las edades. En nuestra investigación la mediana de edad al diagnóstico fue de 8.2 años, con el pico mayor incidencia entre 7 y 9 años, lo cual se asemeja a los hallazgos publicados.

La radioterapia es el tratamiento adyuvante más importante para la sobrevida, en cambio la quimioterapia tiene un impacto débil en esta, varios estudios han informado que entre el 55% y el 70% de los niños están vivos y libres de enfermedad progresiva a los 5 años del diagnóstico. En nuestro estudio se alcanza una sobrevida global a 5 años de 55% estos datos coinciden con el límite inferior de sobrevida reportada en estas investigaciones.

En el Hospital infantil St Jude se llevó a cabo un ensayo SJMB96, en donde los meduloblastomas de alto riesgo recibieron radioterapia posterior a la resección según clasificaciones de Chang, con impulsos a los sitios de enfermedad macroscópica (Packer et al. 2006; Gajjar et al. 2006). La vida libre de enfermedad

y sobrevida en general a 5 años para los 44 pacientes inscritos fue de 70% (IC 55-85%) y 70% (IC 54-84%), respectivamente. En nuestro estudio la sobrevida global se encuentra por debajo de esta como se mencionó anteriormente al igual que la vida libre de eventos a 5 años la cual fue de 50%.

En 2019 se publicó un artículo por the Society for Neuro-Oncology, titulado Impacto en la supervivencia del momento de la radioterapia posoperatoria en meduloblastoma pediátrico y adolescente, donde se revisaron ensayos clínicos en curso de pacientes con meduloblastoma recién diagnosticado, en los que se estipula que la radioterapia adyuvante debe iniciarse dentro de los 31 a 36 días después de la cirugía para maximizar el beneficio de la terapia adyuvante. Abacioglu et al, informaron una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 85% en los pacientes que iniciaron la radiación después de 3-6 semanas de la cirugía. En nuestro estudio se encontró una vida libre de enfermedad inferior a esta como se mencionó previamente y en el análisis para el control radioterapia, se encontró una tendencia hacia la significación estadística a favor de los pacientes con acceso a esta, donde se observó una tasa de sobrevida libre de eventos del 63% mientras que todos los pacientes que no fueron irradiados no lograron sobrevivir a los 5 años del diagnóstico ( $P < 0.0005$ ).

En el artículo titulado Pediatric Medulloblastoma: A Radiation Oncologist Perspective publicado por Meenu Gupta y Mushtaq Ahmad, se determinó que el aumento en la supervivencia se asocia con un intervalo más corto de la cirugía al inicio de la radioterapia, el tratamiento debe iniciar dentro de 4 a 7 semanas. Ensayos de la SIOP demostraron que se observa un aumento en el riesgo de recaída si el tratamiento de radioterapia es realizado después de 7 semanas. En nuestro estudio El 80% (33) de los pacientes recibieron radioterapia, la cual en el 90% (30) fue administrada 7 semanas después de la cirugía; con una media de tiempo de espera antes del 2018 de 10 meses y posterior a 2018 esta disminuyó

a 1 mes; dados estos periodos prolongados de tiempo para recibir radioterapia se optó por iniciar quimioterapia antes que radioterapia, este evento se demostró en 29 de los 41 pacientes.

En otro estudio se encontró que aproximadamente el 75% de los niños diagnosticados con meduloblastoma sobrevivirá hasta la edad adulta, sin embargo, en nuestro estudio de los 41 pacientes solamente el 49% (20) se encuentran con vida en seguimiento y 51% (21) ha fallecido.

## CONCLUSIONES

Según los datos obtenidos en esta investigación se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- La media de edad al diagnóstico fue de 8.2 años, predominó significativamente los pacientes del sexo masculino en un 59% con una razón 1.4:1.
- El síntoma predominante al diagnóstico fue la cefalea, la cual se presentó en 87.8% de los pacientes.
- La media de tiempo para iniciar radioterapia antes del 2018 fue de 10 meses, durante y posterior al 2018 fue de 1 mes, lo que demuestra que se ha logrado disminuir el intervalo de tiempo para iniciar radioterapia.
- La supervivencia global a 5 años es de 55% y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es de 50%. La supervivencia libre de eventos a 5 años antes del centro nacional de radioterapia fue de 46% y posterior a este es de 71% sin embargo, LogRank P:0.27.
- El 80% de los pacientes recibieron radioterapia, la cual en el 90% de los pacientes fue administrada 7 semanas después de la cirugía. Al momento del estudio se encontró 49% de pacientes con vida y 51% fallecidos; 19 pacientes tuvieron recaída, 18 de los cuales fallecieron y 1 paciente sigue con vida además 3 fallecieron tempranamente, 2 de estos sin recibir ningún tipo de tratamiento y a 1 solo se le realizó la cirugía.
- El 100% de los pacientes que no recibieron radioterapia falleció.

## **RECOMENDACIONES**

Por los hallazgos anteriormente descritos se procede a realizar las siguientes recomendaciones:

- Es necesario continuar con el enlace en el centro nacional de radioterapia, ya que a pesar de ser pocos pacientes los incluidos en este estudio que recibieron atención en dicho centro si hay diferencia en el tiempo de inicio de radioterapia
- Solicitar por parte del departamento de patología realizar diagnostico especifico del tipo de meduloblastoma histológicamente ya que en la mayoría fueron reportados sin especificación.
- Buscar darle continuidad al estudio con una mayor cantidad de pacientes que hayan recibido terapia adyuvante en el centro nacional de radioterapia para lograr hacer un análisis significativo en cuanto a la comparación de periodos.
- Es necesario que todos los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma reciban radioterapia idealmente de manera temprana, ya que todos los que no fueron sometidos a dicho tratamiento fallecieron.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kann B , Park H, Lester N, Yeboa D, Benitez V, Khan A, Bindra R, Mark A, Roberts K. Postoperative Radiotherapy patterns of care and survival implications for medulloblastoma in Young children. Octubre 2016.
2. Gupta M and Ahmad M. Pediatric Medulloblastoma: A Radiation Oncologist Perspective. Marzo 2019.
3. Arambu I, Carrasco L, Ah Chu M, Botelho I. Protocolo AHOPCA de medulloblastoma. 2010.
4. Bloom HJG. Medulloblastoma in children: Increasing survival rates and further prospects. 1982
5. Silverberg E. Cancer Statistics. 1981.
6. Farwell R, Dohrmann GJ, Flannery JT. Central nervous system tumors in children. 1977.
7. Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, Gustafsson G, Kortmann R, Massimino M, Navajas A, von Hoff K, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Clifford S, Pietsch T, Pize B, Lannering B. On behalf of the SIOP-E Brain Tumour Group Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT- SIOP-PNET4 study. Julio 2016.
8. Packer RJ, Zhou T, Holmes E, Vezina G, and Amar Gajjar Children's National Medical Center, Center for Neuroscience and Behavioral Medicine (R.J.P.); Brain Tumor Institute (R.J.P., G.V.); Gilbert Family Neurofibromatosis Institute (R.J.P.); Division of Neurology (R.J.P.); Division of Radiology (G.V.), Washington, DC; Departments of Neurology (R.J.P.), Pediatrics (R.J.P.), and Radiology (G.V.), The George Washington University, Washington, DC; Children's Oncology Group, (T.Z., E.H.); Arcadia, California (T.Z., E.H.); St Jude Children's

Research Hospital, Memphis, Tennessee(A.G.).Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. Octubre2012.

9. 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 ClinOncol.* 2006.
10. Pleités EB, Guardado JA. Salazar Marroquín M, Hernández Ávila CE. Manual de procedimientos de investigación en salud. San Salvador, El Salvador, 2017
11. Zhou D, Zhang Y, Liu H, Luo S, Luo L, Dai K. Epidemiology of nervous system tumors in children: a survey of 1,485 cases in Beijing Tiantan Hospital from 2001 to 2005.. 2008
12. Michaud D, Schiff D, Batchelor T. Incidence of primary brain tumors. Noviembre 2013.
13. Massimino M , Giangaspero F , Garrè ML , Gandola L, Poggi G, Biassoni V, Gatta G, Rutkowski S. Childhood medulloblastoma. 2010
14. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS, Strother DR, Burger. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study.*Cancer.* 2002.
15. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, Bouffet E, Clifford SC, Hawkins CE, French P, Rutka JT, Pfister S, Taylor MD. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J ClinOncol.* 2011.
16. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J ClinOncol.* 2006.
17. Up to date [internet]. Disponible: <https://www.uptodate.com/contents/clinical->

presentation-diagnosis-and-risk-stratification-of-medulloblastoma/print

18. Bourgouin PM, Tampieri D, Grahovac SZ, Léger C, Del Carpio R, Melançon D. CT and MR imaging findings in adults with cerebellar medulloblastoma: comparison with findings in children. *AJR Am J Roentgenol.* 1992.
19. Miralbell R, Bieri S, Huguenin P, Feldges A, Morin AM, Garcia E, Wagner HP, Wacker P, von der Weid N. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytology in pediatric medulloblastoma. *Swiss Pediatric Oncology Group. Ann Oncol.* 1999.
20. Nejat F, El Khashab M, Rutka JT. Initial management of childhood brain tumors: neurosurgical considerations. *J Child Neurol.* 2008.
21. Paulino AC and Carrie C. *Radiation Oncology for Pediatric CNS Tumors. Medulloblastoma*, Springer International Publishing; 2018.
22. LungoPeccorini AG, Rosales Hernández AE, Tumores cerebrales en el hospital nacional de niños benjamín Bloom. revisión de casos de los últimos 10 años. febrero 2015
23. Pomeroy SL, MD, PhD. Clinical presentation, diagnosis, and risk stratification of Medulloblastoma. UpToDate, Inc ©. 2019
24. GuerreiroStucklin AS, Kuzan-Fischer CM, Taylor MD. *Medulloblastoma*, Springer International Publishing. 2018.
25. Pomeroy SL, MD, PhD. Treatment and prognosis of medulloblastoma. UpToDate, Inc. ©2019.
26. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvét A, Gentet JC, Lejars O, Frappaz D, Doz F, Rialland X, Pichon F, Bertozzi AI, Chastagner P, Couanet D, Habrand JL, Raquin MA, Le Deley MC, Kalifa C, French Society of Paediatric Oncology. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.* 2005.
27. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, Lucraft H, Gilbertson R, Tait DM, Walker DA, Pizer BL, Imeson J, Lashford LS, International Society of Paediatric Oncology, United Kingdom Children's

- Cancer Study Group. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for non metastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J ClinOncol*. 2003.
28. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, Carpenter LS, Mai WY, Chintagumpala MM, South M, Grant WH 3rd, Butler EB, Woo SY. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2002.
29. Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol*. Abril 2015.
30. Michaud D, Sc.D, Batchelor T, MD, MPH. Risk factors for brain tumors. ©2019 UpToDate. Junio 2019.
31. Rivera-Luna R, Niembro-Zúñiga AM, Zarco A, Marhx-Bracho A, Cárdenas-Cardós R, Olaya-Vargas A, Rueda-Francoe F, Martínez-Ávalos A. Medulloblastoma en pediatría. Pronóstico y tratamiento en la actualidad. Mexico DF. 2007.
32. Rizo-Potau D, Najera-Lopez A, Arenas Pratt M. Conocimientos básicos de oncología radioterápica para la enseñanza pre-grado. Ediciones de la universidad Castilla-La Mancha. Cuenca, 2016.

## Anexo 1. variables y operacionalización

### DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- **Edad:** tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.
- **Sexo:** condición de tipo orgánica que diferencia al macho de la hembra, al hombre de la mujer, ya sea en seres humanos, plantas y animales.
- **Diagnóstico Histopatológico:** Examen que consiste en el análisis de muestras procedentes de individuos enfermos; su objetivo es identificar alteraciones estructurales y anormalidades para corroborar el diagnóstico o causa de enfermedad o muerte.
- **Metástasis al diagnóstico:** Presencia de enfermedad que se ha diseminado desde el lugar donde se originó inicialmente hacia otro lugar en el cuerpo.
- **Uso de Quimioterapia:** Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células. Como las células cancerosas suelen crecer y dividirse más rápido que las células normales, la quimioterapia tiene mayor efecto en las células cancerosa que en las normales.
- **Mortalidad asociada a enfermedad:** Si el paciente falleció por progresión o recaída de la enfermedad.
- **Tiempo de la recaída al estar en vigilancia:** Se refiere al tiempo que cursa desde el momento que el paciente finaliza su tratamiento en remisión hasta la nueva aparición de la enfermedad.

### OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	VALOR	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Identificar las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con meduloblastoma.	Sexo	Características físicas y biológicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Femenino Masculino	Porcentaje de pacientes afectados según sexo	Cualitativa dicotómica
	Edad	Tiempo de existencia de una persona	Edades entre 3 y 18 años	Años exactos cumplidos al momento del diagnóstico, definidos por la fecha de nacimiento	Cuantitativa Discreta
	Área Geográfica	Espacio físico organizado por la sociedad. Región de procedencia según ubicación de vivienda	Metropolitana Central Paracentral Occidental Oriental	porcentaje de pacientes con meduloblastoma que habitan en las zonas geográficas de El Salvador	Cualitativa politómica

Describir el diagnóstico clínico e histopatológico de pacientes con meduloblastoma	Cefalea	Cualquier tipo de dolor localizado en la cabeza	Si No	Porcentaje de pacientes que presentan cefalea	Cualitativa dicotómica
	Vómitos	Forzar el contenido del estómago hacia el esófago y expulsarlo por la boca	Si No	Porcentaje de pacientes que presentan vómitos	Cualitativa dicotómica
	Ataxia	Falta de control muscular o de coordinación de los movimientos voluntarios	Si No	Porcentaje de pacientes que presentan ataxia	Cualitativa dicotómica
	Diplopía	Alteración visual que consiste en la percepción de visión doble	Si No	Porcentaje de pacientes que presentan diplopía	Cualitativa dicotómica
	Reporte histopatológico de biopsia	Reporte acerca de la composición, estructura y características de los tejidos orgánicos	Meduloblastoma no especificado MB indiferenciado MB desmoplásico MB anaplásico MB nodular MB con diferenciación neuroblástica.	Diagnóstico histopatológico realizado para iniciar tratamiento.	Cualitativa politómica

<p>Comparar el periodo de tiempo entre diagnóstico y cirugía, cirugía y radioterapia, radioterapia y quimioterapia en los pacientes con meduloblastoma antes y después del inicio del centro nacional de radioterapia</p>	<p>Periodo de tiempo</p>	<p>Espacio de tiempo que incluye toda la duración de algo, en este caso duración de tiempo entre cada tratamiento</p>	<p>Menor o igual a 1 semana. Mayor o igual a 1 semana</p>	<p>Periodo de tiempo transcurrido entre diagnóstico histopatológico y cirugía en ambos grupos de estudio</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>
			<p>Más de 7 semanas Menos de 7 semanas Numero de meses o días.</p>	<p>Periodo de tiempo transcurrido entre cirugía e inicio de radioterapia en ambos grupos de estudio</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>
			<p>Meses, semanas o días.</p>	<p>Periodo de tiempo transcurrido entre radioterapia y quimioterapia en cada grupo de estudio</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>

<p>Evaluar la sobrevida global de los pacientes con meduloblastoma y posterior al inicio del centro nacional de radioterapia.</p>	<p>Sobrevida global en pacientes con meduloblastoma 3 y 5 años</p>	<p>Pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella.</p>	<p>Porcentaje de sobrevida global a 3 y 5 años</p>	<p>porcentaje global de sobrevida</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>
	<p>supervivencia libre de enfermedad a 5 años en periodo 2010-2014 y 2015-2019</p>	<p>Tiempo que se mide después de tratamiento durante el cual no se detecta ningún signo de cáncer</p>	<p>Porcentaje de pacientes en los que no se detecta cáncer en ambos periodos descritos</p>	<p>Tasa de sobrevida de pacientes vivos sin enfermedad</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>
	<p>Sobrevida de pacientes con meduloblastoma antes y después del centro nacional de radioterapia</p>	<p>Evaluación del impacto del acceso a la radioterapia en la sobrevida</p>	<p>Porcentaje de pacientes que recibieron radioterapia con sobrevida a 5 años.</p>	<p>sobrevida de pacientes con meduloblastoma que recibieron radioterapia</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>

**Anexo 2. Cronograma**

ACTIVIDAD	PERIODO DE TIEMPO										
	Marzo 2019	Abril- mayo 2019	Julio- agosto 2019	Septiembre- octubre 2019	Noviembre 2019 – enero 2020	Marzo – Agosto 2020	Septiembre - Noviembre 2020	noviembre 2020 – Agosto 2021	Diciembre 2021- abril 2022	Mayo – octubre 2022	Noviembre - diciembre 2022
Planteamiento del problema											
Revisión bibliográfica											
Diseño del protocolo											
Evaluación de protocolo											
Evaluación por UICS											
Primera evaluación por CEIC											
Revisión de protocolo											
Segunda evaluación por CEIC											
Recolección de datos											
Análisis de datos											
Informe final											

### **Anexo 3. consideraciones éticas**

En base al manual de procedimientos de investigación en salud<sup>10</sup>, el presente estudio está clasificado como una investigación con riesgo mínimo ya que no implica la realización de ninguna modificación intencionada en las variables, sino solo la recolección de datos obtenidos a través de un estudio epidemiológico.

Además, se mantuvo protegida la privacidad de los pacientes dentro del estudio ya que se utilizaron códigos para identificar a cada uno, por lo que no se dará a conocer el nombre de ningún paciente, tampoco se utilizó información confidencial de los pacientes que participen en el estudio.

No se sometió a ningún paciente a riesgos físicos, sociales o legales ya que no se experimentó con ningún tratamiento. Se pretendió conocer la sobrevida de estos pacientes con el manejo multidisciplinario que se les ha ofrecido a pesar de las limitantes con que se cuenta, en comparación con la sobrevida general a nivel mundial.

La base de datos que se obtuvo se utilizara para fines académicos y se tendrá acceso solamente por parte de los investigadores, por lo que no se realizara publicación de los datos recolectados en otra investigación que no fuese el presente trabajo de tesis.

#### **Anexo 4 presupuesto**

<b>Descripción</b>	<b>Valor/mes</b>	<b>Total</b>
Asesoría metodológica y de investigación	\$200	\$1000
Personal de apoyo	\$100	\$500
Elaboración de trabajo	\$100	\$500
Material bibliográfico y uso de internet	\$100	\$900
Uso de programas y computadora	\$80	\$500
Fotocopias e impresiones	\$25	\$400
Gastos de transporte	\$80	\$600
Otros gastos	\$40	\$300



## Anexo 5

**INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS DEL TRABAJO DE INVESTIGACION “EXPERIENCIA EN PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA DE 3 A 18 AÑOS, POSTERIOR AL CENTRO NACIONAL DE RADIOTERAPIA, EN HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL 1 DE ENERO 2010 AL 31 DE DICIEMBRE 2019.”**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. SONIA ANGELICA HERRERA MOLINA.**

1. Código

2. Edad

3. Sexo:

F  M

4. Domicilio:

Ahuachapán  Santa Ana  Sonsonate  La libertad

San Salvador  Cuscatlán  Chalatenango  La Paz

Usulután  San Miguel  Morazán  La Unión

San Vicente  Cabañas

5. Diagnostico histopatológico:

6. Fecha de diagnóstico confirmado por histopatología:

7. Seleccionar las manifestaciones clínicas iniciales que presento el paciente:

Manifestaciones clínicas	SI	NO
Cefalea		
Vómitos		
Ataxia		
Diplopía		
Papiledema		
Letargo		
Pérdida de conciencia		

8. Diámetro del tumor al diagnóstico según estudios de imágenes

9. ¿cuál fue el tamaño del tumor posterior a la cirugía según los estudios de imagen control?

10. ¿Presento metástasis al diagnóstico según estudios de imagen o estudio de LCR?

Si  No

11. Seleccionar el estadio de Chang al momento del diagnóstico

T1		M0	
T2		M1	
T3a		M2	
T3b		M3	
T4		M4	

12. ¿Recibió radioterapia dentro de las primeras 7 semanas?

Sí  No

Si recibió radioterapia, ¿Cuántas semanas posterior a la cirugía inició?

13. ¿Cuántas semanas transcurrieron entre el diagnóstico y la cirugía?

14. ¿Cuántas semanas transcurrieron entre cirugía y radioterapia?

15. ¿Cuántas semanas transcurrieron entre radioterapia y el inicio de la quimioterapia?

16. Seleccione cuál es el estado actual del paciente

Vivo	
Fallecido	
Recaída	
Enfermedad estable	
Abandono	

17. ¿Cuántas semanas ha tenido de vida posterior a la realización del diagnóstico?

18. ¿El paciente presento recaída?

Si  No

Si hubo recaída, ¿En cuantas semanas posterior a la remisión se presentó?

19. ¿Presento progresión de la enfermedad?

Si  No

Si hubo, ¿En cuántas semanas falleció posterior a notificar la progresión de la enfermedad?

## Anexo 6

**ANEXO 2**

**PLAN GENERAL DE TRATAMIENTO DE  
MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO**

```

    graph LR
      A([CIRUGIA]) --> B[RADIOTERAPIA  
CRANEOESPINAL Y  
REFUERZO LOCAL]
      B --> C[QUIMIOTERAPIA  
CDDP/VP16 (3)  
CFM/VCR (3)]
      C --> D([VIGILAR])
  
```

**FASE DE LA QUIMIOTERAPIA.**

La fase de la quimioterapia consta de 6 ciclos. Tres ciclos de Cisplatino + VP 16 y 3 ciclos de Ciclofosfamida + Vincristina.

**DOSIS DE MEDICAMENTOS**

**CISPLATINO 90 MG/M<sup>2</sup> IV DIA 1**  
**ETOPOSIDO 150 MG/M<sup>2</sup> IV DIAS 3 Y 4**

En los pacientes con **PESO MENOR DE 10 KG** se dará de la siguiente manera:

**CISPLATINO 4 MG/KG IV DIA 1**  
**ETOPOSIDO 6.5 MG/KG IV días 3 y 4**  
Los ciclos se darán cada 3 semanas SIEMPRE QUE el paciente tenga un conteo de Neutrófilos  $\geq 1000$  y plaquetas  $\geq 100,000$ .

Luego recibirán tres cursos con:

**CICLOFOSFAMIDA 1 G/M<sup>2</sup> DIA 1**  
**VINCRISTINA 2.0 MG/M<sup>2</sup> DIA 1**

En los pacientes con **PESO MENOR DE 10 KG** se dará de la siguiente manera:

**CICLOFOSFAMIDA 65 MG/KG IV DIA 1**  
**VINCRISTINA 0.065 MG/KG IV DIA 1**

Los ciclos de CFM + VCR se ofrecerán en intervalos de 4 semanas.

CICLO 1 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_                      CICLO 4 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

CICLO 2 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_                      CICLO 5 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

CICLO 3 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_                      CICLO 6 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**RADIOTERAPIA**  
INICIO:  
FIN:  
DOSIS CRANEO-ESPINAL:  
BOOST:

## Anexo 7<sup>31</sup>

### **Cuadro I. Sistema de estadificación de Chang para meduloblastoma**

Estadio	Definición
<b>Tumor</b>	
T1	Tumor de < 3 cm. de diámetro y limitada a la porción media del vermis, el techo del cuarto ventrículo y menos frecuentemente los hemisferios cerebelosos
T2	Tumor de > de 3 cm. de diámetro, invadiendo una estructura adyacente o parcialmente llenando el cuarto ventrículo
T3	Se divide en T3a y T3b
T3a	Tumor que invade dos estructuras adyacentes o que llenan completamente el cuarto ventrículo con extensión hacia el acueducto de Silvio, foramen de Magendie o el foramen de Luscka, produciendo hidrocefalia acentuada
T3b	Tumor que se origina del piso del cuarto ventrículo o del puente y que llena el cuarto ventrículo
T4	Tumor que se extiende a través del acueducto de Silvio para involucrar el tercer ventrículo o que se extiende a la porción superior del cordón cervical
<b>Metástasis</b>	
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematológica
M1	Células tumorales microscópicas en el líquido cefalorraquídeo
M2	Siembras nodulares presentes en el espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos tercero o laterales
M3	Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo espinal
M4	Metástasis fuera del neuroeje