

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA TRATADOS EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DESDE ENERO
DE 2009 HASTA DICIEMBRE DE 2015**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Posgrado
de Oncología Médica Pediátrica para optar al grado académico de Especialista en
Oncología Médica Pediátrica.

Dr. Mauricio Sánchez Salazar

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Año 2017

Investigadores

- Investigador principal:

- Dr. Mauricio Sánchez Salazar
Médico Pediatra, Residente Oncología Médica Pediátrica
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: mausansa@yahoo.com

- Subinvestigadores:

- Dra. Ana Yéssika Gamboa Chaves.
Especialista en Pediatría y Oncología Médica Pediátrica
Directora del Posgrado de Oncología Médica Pediátrica
Hospital Nacional de Niños
Correo electrónico: aygamboac@yahoo.com.mx

- Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez
Especialista en Radioterapia y Pediatría
Subespecialista en Radioterapia Pediátrica y Oncología Médica Pediátrica
Hospital Nacional de Niños
Correo electrónico: carlos.samoagmail.com

- Dr. Mario José Delgado Avendaño
Especialista en Pediatría
Asistente del Servicio de Oncología
Hospital Nacional de Niños
Correo electrónico: mjdelgado@gmail.com

DEDICATORIA

A Gabriela y Sophia, esposa e hija. Por acompañarme, por levantarme en los momentos difíciles. Por ofrecerme su comprensión, su apoyo y la inspiración para sobrellevar todo el camino recorrido.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme el privilegio de trabajar para los niños con cáncer de Costa Rica.

A mis padres, Leticia y Jorge por darme la vida y enseñarme a luchar por las cosas, a estudiar y a ser una persona de bien.

A los Doctores Juan Manuel Carrillo y José Carlos Barrantes, por establecer este posgrado, además de apoyar siempre mi deseo de seguir esta noble disciplina. Por la confianza y apoyo depositado.

A la Dra. Ana Yéssica Gamboa, por dirigir con tanto compromiso, cariño y esmero el posgrado de oncología médica pediátrica. Por ser mi maestra y tutora de este trabajo de investigación.

Al Dr. Mario Delgado, por ser mi maestro desde mis primeros pasos, por todos sus consejos, enseñanzas, ayuda y, además de ser tutor de esta investigación.

Al Dr. Carlos Rodríguez, por toda su ayuda y empeño en el establecimiento del posgrado de oncología médica pediátrica, por sus enseñanzas en el campo de la radioterapia pediátrica y, por su tutoría en este trabajo de investigación.

9 de enero de 2017

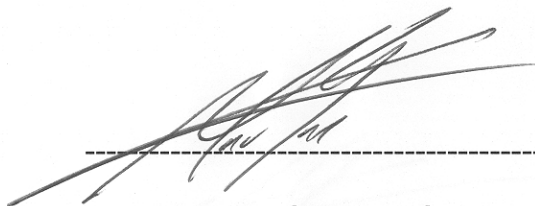
Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA TRATADOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DESDE ENERO DE 2009 HASTA DICIEMBRE DE 2015", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños. con el código CLOBI-HNN-002-2016.

Sin otro particular, se suscribe atentamente



Dr. Mauricio Sánchez Salazar

Cédula: 401730424

Código Médico: 8113

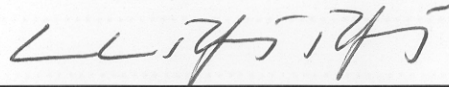
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA TRATADOS EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DESDE ENERO
DE 2009 HASTA DICIEMBRE DE 2015**

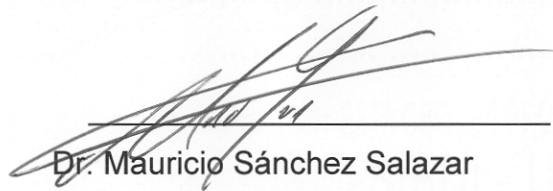
Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Oncología Médica Pediátrica para optar por el grado académico de Especialista en Oncología Médica Pediátrica.



Dra. Ana Yéssica Gamboa Chaves
Especialista en Pediatría
Sub-Especialista en Oncología
Pediátrica
Coordinadora Posgrado Oncología
Médica Pediátrica
Turora Académica



Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez
Especialista en Pediatría
Sub-Especialista en Radioterapia
Pediátrica
Tutor Institucional



Dr. Mauricio Sánchez Salazar
Especialista en Pediatría
Residente de Oncología Médica Pediátrica
Autor principal

TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Hoja de aprobación	vi
Tabla de contenidos.....	vii
Resumen	viii
Lista de tablas y gráficos	xi
Lista de abreviaturas	xiv
Introducción	1
Marco teórico	3
Justificación	9
Objetivos	9
Pacientes y métodos	10
Aspectos éticos	13
Fuentes de financiamiento	14
Resultados	15
Discusión.....	28
Conclusiones	38
Limitaciones y sesgos del estudio	41
Recomendaciones	42
Anexos	44
Bibliografía	77

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El meduloblastoma es el tumor cerebral pediátrico maligno más común en la edad pediátrica, representa el 20% de todos los casos. Ocurre exclusivamente en la fosa posterior y tiene potencial de diseminación leptomeníngea. Su sobrevida depende de factores como la clasificación de riesgo (según edad, extensión tumoral al diagnóstico y grado de resección quirúrgica), además de los subtipos histológicos y moleculares. El tratamiento generalmente incluye una combinación de resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia en pacientes mayores de 3 años y cirugía con quimioterapia en menores de 3 años. En Costa Rica, no existe un estudio que describa la epidemiología, manifestaciones clínicas, patológicas, resultados de estudios de extensión tumoral y resultados de los diferentes tratamientos administrados a los pacientes pediátricos con diagnóstico de Meduloblastoma.

PACIENTES Y MÉTODOS: Esta es una investigación de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo de registros médicos de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, en menores de 13 años de edad, diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños desde enero de 2009 hasta diciembre de 2015.

RESULTADOS: En el periodo descrito, se diagnosticaron 31 casos, para un promedio de 4.4 por año, con una edad promedio de 6 años y un rango que va desde los 11 meses hasta 12 años y 4 meses. Los grupos de edad con más pacientes fueron los menores de 3 años, con 9 casos y, los de 7 a 10 años con 12. Dieciocho (58%) fueron hombres. La provincia con mayor incidencia acumulada fue Guanacaste, 0.78 casos por cada cien mil habitantes menores de 13 años y, la de menor incidencia fue Cartago, con 0.16 por cada cien mil. En ningún paciente se registró el antecedente de haber recibido radioterapia previa al diagnóstico o presentar algún síndrome genético relacionado con meduloblastoma. Un total de 20 pacientes (64%) fueron clasificados como riesgo estándar (según edad, grado de

resección quirúrgica y estudios de extensión tumoral disponibles) y 11 pacientes fueron de riesgo alto. De los 22 pacientes que recibieron quimioterapia, todos fueron tratados con el protocolo de Riesgo Alto. La toxicidad hematológica por quimioterapia fue más frecuente en los bloques de la fase post radioterapia. En el grupo que recibió estos ciclos mencionados, 21 de 22 presentó al menos en una ocasión toxicidad grado IV. Un total de 4 pacientes progresaron durante el tratamiento (3 fueron menores de 3 años y los 4 ya fallecieron). Posterior al fin de tratamiento se presentaron un total de 4 recaídas (2 de ellas en menores de 3 años). El subtipo histológico más frecuente fue el indeterminado, con 14 casos (45%), seguido del clásico con 7 casos (23%). La resección quirúrgica descrita por el neurocirujano fue completa en 24 pacientes (77%). Sin embargo, a ningún paciente se le realizó estudio contrastado de TAC o RM postoperatorio, para valorar la presencia de residuos tumorales. Dentro de la extensión tumoral al diagnóstico, solo a 5 pacientes se les realizó LCR y a ninguno se le hizo RM del eje espinal. Un total de 25 pacientes recibieron radioterapia cráneo-espinal, todos a dosis de alto riesgo de 54 Gy al lecho tumoral (36 Gy cráneo-espinal+18 Gy boost a fosa posterior).

CONCLUSION: En nuestra serie, el meduloblastoma predomina en hombres, con un mayor pico en menores de 3 años y una mayor incidencia en la provincia de Guanacaste. No se encontraron factores predisponentes como radioterapia previa o síndromes genéticos. Con respecto a los grupos de riesgo, predomina el estándar, sin embargo, la falta de estudios completos de extensión tumoral al diagnóstico, además de una evaluación postquirúrgica correcta de residuos tumorales, hace pensar que podría haber más casos con riesgo alto que no fueron diagnosticados apropiadamente. El grupo de riesgo alto incluye los 7 pacientes fallecidos. En una gran mayoría de los pacientes, no se logró determinar el subtipo histológico, lo cual es de suma importancia en aspectos como evolución clínica y pronóstico. Todos los pacientes recibieron protocolo de quimioterapia y radioterapia de alto riesgo, lo cual incide en la alta toxicidad hematológica evidenciada principalmente en los bloques pos radioterapia, además de los efectos secundarios a mediano y largo

plazo por radioterapia. Las progresiones y recaídas fueron más frecuentes en menores de 3 años. La sobrevida general es alta para el grupo de riesgo estándar y aceptable para el grupo de riesgo alto si se compara con otras series. Los pacientes con resección completa, sin infiltración leptomeníngea reportada en la biopsia y de riesgo estándar tuvieron mejor sobrevida. Los pacientes con subtipo histológico indeterminado tuvieron menor sobrevida.

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Distribución absoluta y relativa del sexo de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	44
Gráfico 2: Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) de los pacientes con meduloblastoma, según sexo. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	44
Gráfico 3: Histograma de frecuencias de la edad al diagnóstico de los pacientes con meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	45
Gráfico 4: Edad al diagnóstico agrupada según sexo de los pacientes con meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	45
Gráfico 5: Provincia de residencia de los pacientes con meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	46
Gráfico 6: Distribución absoluta y relativa de tipo histológico. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	46
Gráfico 7: Distribución absoluta y relativa de la infiltración leptomenígea por biopsia. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 29 pacientes)	47
Gráfico 8: Distribución absoluta y relativa de la citología LCR. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	47
Gráfico 9: Distribución absoluta y relativa de la extensión de enfermedad. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	48
Gráfico 10: Distribución absoluta y relativa del grado de resección Cx. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	48
Gráfico 11: Distribución absoluta y relativa del grupo de riesgo. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	49
Gráfico 12: Distribución absoluta y relativa de la máxima toxicidad por quimioterapia pre radioterapia. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 25 pacientes)	49
Gráfico 13: Distribución absoluta y relativa de la máxima toxicidad por quimioterapia pos radioterapia. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 25 pacientes)	50
Gráfico 14: Distribución absoluta y relativa de la progresión de la enfermedad. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 25 pacientes)	50
Gráfico 15: Distribución absoluta y relativa del esquema de quimioterapia. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	51
Gráfico 16: Distribución absoluta y relativa de la radioterapia. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	51
Gráfico 17: Distribución absoluta y relativa de la respuesta al tratamiento. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	52
Gráfico 18: Relación entre el tipo histológico con la progresión durante el tratamiento. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	53
Gráfico 19: Relación entre el tipo histológico con el grupo de riesgo. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	53
Gráfico 20: Relación entre la respuesta al tratamiento con el grupo de riesgo. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	54

Gráfico 21: Relación entre la respuesta al tratamiento con el tipo histológico. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	55
Gráfico 22: Función de sobrevida para los pacientes diagnosticados con meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015). HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	56
Gráfico 23: Función de sobrevida para los pacientes diagnosticados con meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015). HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	56
Gráfico 24: Función de sobrevida para los pacientes diagnosticados con meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según tipo histológico. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	57
Gráfico 25: Función de sobrevida para los pacientes diagnosticados con meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según tipo histológico. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	57
Gráfico 26: Función de sobrevida para los pacientes diagnosticados con meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según infiltración leptomenígea. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	58
Gráfico 27: Función de sobrevida para los pacientes diagnosticados con meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según infiltración leptomenígea. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	58
Gráfico 28: Función de sobrevida para los pacientes diagnosticados con meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según grado de resección Cx (Neurocirujano). HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	59
Gráfico 29: Función de sobrevida para los pacientes diagnosticados con meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según grado de resección Cx (Neurocirujano). HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	59
Gráfico 30: Función de sobrevida para los pacientes diagnosticados con meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según grupo de riesgo. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	60
Gráfico 31: Función de sobrevida para el grupo de riesgo. HNN. 2009 al 2015.	60
Gráfico 32: Función de sobrevida para el grupo de riesgo observada y estimada. HSJD. 2009 al 2015.	61

Índice de Cuadros

Cuadro 1: Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) de los pacientes con meduloblastoma, según sexo. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)	62
Cuadro 2: Tasas de incidencia de mortalidad general para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015). HNN. 2009-2015. (N = 31 pacientes)	62
Cuadro 3: Estadísticas descriptivas de sobrevida para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según grado histológico. HNN. 2009-2015.	62
Cuadro 4: Tasas de incidencia de mortalidad para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según tipo histológico. HNN. 2009-2015. (N = 31 pacientes)	63

Cuadro 5: Tasas de incidencia de mortalidad para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según infiltración leptomenígea. HNN. 2009-2015. (N = 29 pacientes)	63
Cuadro 6: Estadísticas descriptivas de supervivencia para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según grado de resección Cx (Neurocirujano). HNN. 2009-2015.	63
Cuadro 7: Tasas de incidencia de mortalidad para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según tipo histológico. HNN. 2009-2015. (N = 31 pacientes)	64
Cuadro 8: Tasas de incidencia de mortalidad para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según infiltración leptomenígea. HNN. 2009-2015. (N = 29 pacientes)	64
Cuadro 9: Descripción de las variables predictoras a utilizar en el modelo de regresión de Cox al momento del diagnóstico. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009-2015. ¡Error! Marcador no definido.	
Cuadro 10: Mejor modelo de riesgos proporcionales. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009-2015. ¡Error! Marcador no definido.	65
Cuadro 11: Prueba de riesgos proporcionales para cada una de las variables incluidas en el modelo. HNN. 2009 al 2015.	66
Cuadro 12: Signos y síntomas presentes al diagnóstico. HNN. 2009 al 2015.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

HNN: Hospital Nacional de Niños
CLOBI: Comité Local de Bioética
MB: Meduloblastoma
TAC: Tomografía Axial Computarizada
RM: Resonancia Magnética
LCR: Líquido Cefalorraquídeo
Gy: Grays
TTRA: Tumor Teratoide Rabdoide Atípico
SNC: Sistema Nervioso Central
EEUU: Estados Unidos de América
PNET: Primitive Neuro Ectodermic Tumor
OMS: Organización Mundial de la Salud
MBEN: Meduloblastoma con Nodularidad Extensa
SHH: Sonic Hedgehog
WNT: Wnt/Wingless
HTIC: Hipertensión Intra Craneana
LNI: Límite normal inferior
TAPH: Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos
IHQ: Inmuno Histo Química
CFM: Ciclofosfamida
VP16: Etopósido
VCR: Vincristina
CDDP: Cisplatino
RA: Riesgo Alto
RB: Riego Bajo

1. INTRODUCCIÓN:

Los tumores del SNC en los niños representan la segunda malignidad más común. El número de niños, adolescentes y adultos jóvenes (0 a 19 años) con diagnóstico de un tumor cerebral es aproximadamente 4350 por año en EEUU.¹

Además, los tumores del SNC representan el tumor sólido más frecuente y la segunda causa de muerte relacionada al cáncer en pacientes de 0 a 19 años de edad. Estos tumores, incluyen un grupo de más de 100 subtipos histológicos, cuya incidencia varía según estos y la edad del paciente.² La incidencia de estos tumores es de 4.5 por 100000.³ Esto es significativamente menor que la incidencia en adultos, que es 16,5 por 100000.³ La incidencia en general es ligeramente más común en hombres con una relación masculino / femenino de 4,5: 4,2.² La causa de ésta ligera predominancia es debida, principalmente a una mayor frecuencia en hombres de meduloblastoma y ependimoma, mientras las otras histologías mantienen igualdad en género.⁴

El manejo de los niños con tumores cerebrales requiere un enfoque multidisciplinario. Esto hace necesaria la centralización de su atención en hospitales pediátricos altamente equipados con recursos físicos y personal de salud entrenado que trabaje en equipo. Dentro de las subespecialidades pediátricas requeridas se encuentran: neurocirugía, oncología médica, neuropatología, neuroradiología, radioterapia, endocrinología, fisioterapia, terapia física y rehabilitación, trabajo social, psicología, farmacia de quimioterapia y nutrición, entre otros.¹

Los síntomas varían mucho y van a depender de la localización anatómica. Un 30% de todos los tumores cerebrales malignos en niños se encuentran en la fosa posterior, a diferencia de los adultos, en los cuales, solo el 7% se encuentra en esa localización anatómica. Los niños tienen una mayor tasa de tumores de la línea media (incluyendo la región pineal, pituitaria y el sistema ventricular).⁵ Además, en los niños, se presentan más comúnmente con síntomas relacionados

con el aumento de la presión intracraneana, además de parálisis de los nervios craneales, falta de coordinación, convulsiones, pérdida de la visión y baja estatura entre otros.¹

Los tumores de histología embrionaria como el meduloblastoma, PNET y pineoblastoma, ocurren casi exclusivamente en niños y jóvenes adultos y, son más frecuentes durante la primera década de la vida. Los gliomas de alto grado, incluyendo el glioblastoma multiforme, son mucho menos comunes en niños. Solamente se conocen dos aspectos que son consistentes como factores de riesgo para desarrollar un tumor maligno del SNC: algunos síndromes genéticos y la exposición terapéutica a la radiación ionizante.⁴

En los niños, los tumores cerebrales malignos más frecuentes son los siguientes: Meduloblastoma (20%), Gliomas de alto grado (15%), Glioma difuso de tallo cerebral (10%) y Ependimoma (5-10%).^{1,2}

Por lo tanto, el meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más común de la niñez. La enfermedad afecta a uno de cada cinco niños que tienen un tumor cerebral. La clasificación de la OMS reconoce 5 subtipos histológicos o variantes: el MB anaplásico, MB de células grandes, MB desmoplásico nodular, MB con extensa nodularidad y el meduloblastoma clásico que es el más frecuente.⁶

El nombre de Meduloblastoma fue inicialmente utilizado por Harvey Cushing en 1925. Previo a esto, se le llamaba „spongioblastoma cerebelli“. Para Harvey, introducir esta nueva terminología fue difícil ya que no existe una célula originaria llamada meduloblasto, sin embargo, por las características de origen e invasión, finalmente fue aceptado. En la época de Harvey, el único tratamiento era la cirugía, la cual tenía una mortalidad posoperatoria de un 30%. La principal enseñanza fue ver cómo los pacientes con resecciones incompletas tenían una mayor mortalidad. No fue sino hasta 1953, que Patterson y Farr demostraron la gran respuesta que tenían los pacientes a la radioterapia como parte del manejo

de este tumor, con dosis de 50 Gy a fosa posterior y 35 Gy al resto del neuroeje, con una sobrevida de hasta 65%. Posteriormente, se vieron los efectos negativos neurocognitivos de la radioterapia, por lo que se introdujo la quimioterapia adyuvante, para intentar disminuir la dosis de radioterapia y, por lo tanto, sus efectos secundarios. En 1983, Lucy Rorke sugiere clasificar estos tumores dentro del grupo de Neuro Ectodérmicos Primitivos (PNET) del SNC.⁷

2. MARCO TEÓRICO:

El meduloblastoma es considerado el tumor maligno más frecuente en niños menores de 19 años, y representan aproximadamente el 20% de todos los tumores cerebrales.⁸ La incidencia de meduloblastoma presenta un pico durante la primera década de la vida, con la incidencia más alta en niños entre 3 y 4 años de edad y entre 8 y 10 años de edad. Un pequeño porcentaje (menos del 5%) de los casos están asociados con síndromes de predisposición para herencia de cáncer como la poliposis adenomatosa familiar o condiciones genéticas como el síndrome de Turcot o el síndrome del carcinoma de células basales nevoides, también llamado síndrome de Gorlin.⁹ En otros casos, la radioterapia previa predispone a la aparición posterior del meduloblastoma.⁴ En los niños, el meduloblastoma es ligeramente más común en los hombres, con una relación de 0,63. No hay aparente predisposición racial o étnica.⁷

El meduloblastoma se produce exclusivamente en la fosa posterior y tiene el potencial de diseminación leptomeníngea hasta en un 30% de los casos.⁴ Esta característica tiene un impacto directo en la sobrevida y mortalidad.¹⁰ Actualmente, el tratamiento incluye una combinación de resección quirúrgica, la cual debe ser en el mayor grado posible, quimioterapia y radioterapia en pacientes mayores de 3 años de edad. Para la estratificación de riesgo existen diferentes escuelas, las cuales en su totalidad ponderan 3 pilares principales: los residuos tumorales postoperatorios, la edad con 3 años como límite y la extensión tumoral al diagnóstico.⁷ Los pacientes son clasificados en dos grupos de riesgo: Estándar y Alto. Algunos autores crean un tercer grupo de riesgo en el que encasillan a todos

los menores de 3 años, dejando la clasificación de riesgo alto y standard sólo para los mayores de 3 años.¹² Otros agregan la presencia o ausencia de las variables anaplásica o de células grandes como factor de clasificación de riesgo.⁹ Para efectos de esta investigación, se utilizó la clasificación de Riesgo Estándar y Riesgo alto clásica.⁷ Los pacientes, según esta clasificación se estratifican de la siguiente manera:^{7,11 y 12}

1. Riesgo estándar: Mayor o igual a 3 años de edad, sin evidencia de metástasis y, con igual o menos de 1,5 cm² de enfermedad residual después de la cirugía.
2. Alto riesgo: Menor de 3 años de edad, con evidencia de diseminación en el líquido céfalo raquídeo (M1-M3) y / o aquellos con más de 1.5 cm² de enfermedad residual o, menores de 3 años de edad al momento del diagnóstico.⁶

En lo que respecta a la presentación clínica, los pacientes con meduloblastoma comúnmente consultan con un periodo de evolución de síntomas de semanas o meses. Generalmente, la duración promedio de síntomas al diagnóstico es de 1 a 3 meses.^{4,13} Se encuentra con frecuencia una combinación de signos y síntomas sugestivos de disfunción cerebelosa y aumento de la presión intracraneal. Los síntomas clásicos de aumento de la presión intracraneal incluyen irritabilidad, letargo, náuseas y vómitos, cefalea matutina, anorexia y cambios conductuales.¹⁴ Los signos de afectación cerebelosa difieren según sea la zona afectada. Los tumores de línea media cerebelosa son más propensos a causar ataxia truncal (con signo de Romberg positivo y alteración de la marcha), en comparación los tumores de hemisferios cerebelosos que asocian con mayor frecuencia ataxia apendicular (dificultad con la rápida alternancia de movimientos y coordinación dedo-nariz-dedo). Además, la afectación de pares craneales puede estar presente como resultado de la alteración directa de estos nervios o, como consecuencia del aumento de la presión intracraneal. La diplopía y disfunción del nervio motor ocular externo, no son raras. En los casos en los que hay diseminación presente, los síntomas serán relacionados con la localización de la enfermedad metastásica.⁷

El meduloblastoma presenta desde el punto de vista histológico características morfológicas que definen 5 sub tipos principales.^{4,15} El subtipo clásico es un tumor altamente celular, blando y friable, contiene a menudo mitosis abundantes, aunque puede presentar sorprendente heterogeneidad histológica. Las rosetas y pseudorrosetas de Homer Wright están presentes de forma variable.^{4,16} El subtipo desmoplásico nodular presenta un abundante componente estromal y ocurre predominantemente en las áreas cerebelares laterales de adolescentes y adultos, además de pacientes con síndrome de Gorlin cuando se trata de lactantes y niños pequeños.^{4,16} El meduloblastoma nodular desmoplásico, presenta una variable denominada meduloblastoma con nodularidad extensa (MBEN), que ocurre predominantemente en niños muy jóvenes.⁴ Estos tres subtipos ya descritos son generalmente de buen pronóstico.^{4,16} Por otro lado, existen dos subtipos que muestran una agresividad importante incidiendo negativamente y de forma significativa en aspectos como progresión, recaída y sobrevida de estos pacientes. Estas variables se denominan anaplásico y de células grandes. Ambos expresan sinaptofisina y cromogranina y, están asociados extensamente con la amplificación del MYC o MYCN.^{4,16} Se han observado correlaciones entre los subtipos histológicos y los resultados clínicos, incluyendo la confirmación de un mejor pronóstico para el meduloblastoma desmoplásico nodular y, un mal pronóstico para los tumores anaplásicos y de células grandes.⁴

De igual forma, la literatura más reciente hace mucho énfasis en los nuevos grupos moleculares de esta enfermedad. Los métodos genómicos han permitido la identificación de subconjuntos biológicamente distintos del meduloblastoma y proporcionan una base específica que puede explicar las observaciones clínicas.⁴ Estos estudios han llevado a un consenso actual de que el meduloblastoma se puede dividir en cuatro subtipos moleculares con características genéticas, demográficas y clínicas: Wnt, SHH, Grupo 3 y Grupo 4.¹⁷ Tomando esto en cuenta, los grupos 3 y 4 de meduloblastomas se clasifican frecuentemente como tumores "no Wnt, no SHH".⁴ Los análisis retrospectivos han revelado que esta

clasificación tiene una escala pronóstica importante en estos pacientes, ya que los grupos Wnt y SHH presentan sobrevivencias de 90 y 75% respectivamente. Los pacientes con tumores que demuestran la activación de la vía Wnt tienen una tasa de supervivencia global superior al 90%, mientras que los tumores del subtipo SHH y del grupo 4, tienen una supervivencia intermedia de aproximadamente el 75% y, los tumores del grupo 3, tienen el resultado más pobre con una supervivencia global de 40% a 60%.¹⁷ La clasificación de los meduloblastomas en estos subtipos moleculares puede realizarse hasta cierto grado mediante métodos inmunohistoquímicos en especímenes fijados con formalina-parafina fija.^{4,1} En el Hospital Nacional de Niños, durante las fechas establecidas para este estudio, no se contaba con los insumos para una clasificación correcta de estos grupos moleculares.

Dentro de los estudios diagnósticos del meduloblastoma, lo adecuado es realizar neuroimágenes de todo el neuroeje y la toma de LCR buscando células tumorales, para lograr una evaluación microscópica y macroscópica del paciente. Por tratarse de un tumor neuroectodérmico primitivo, tiene la capacidad de diseminación leptomeníngea, la cual está presente en el 30% de los casos.⁶ La toma del LCR debe realizarse preferiblemente antes de la cirugía inicial (una vez estabilizada la HTIC en el paciente) o, en su defecto, de 10 a 14 días después de la misma, teniendo en cuenta que un LCR postoperatorio negativo tiene valor diagnóstico, pero si se reporta infiltración podría tratarse de un falso positivo por residuos sanguíneos o tumorales loco regionales o a distancia.⁶ Se debe tomar en cuenta que en el meduloblastoma nodular espinal, el LCR puede estar negativo.⁶ De igual forma, la RM de todo el neuro eje debe realizarse previo a la cirugía. En caso de que este estudio (como medidor de extensión tumoral) sea realizado en el postoperatorio, también debe retrasarse de 10 a 14 días, ya que predispone a falsos positivos.^{5,6} En un paciente estable, se prefiere obtener estas imágenes previo a la intervención quirúrgica, con el fin de disminuir los artefactos postoperatorios.^{18,19} Se puede realizar un gama óseo en pacientes con sospecha de enfermedad metastásica ósea, la cual es sumamente infrecuente.²⁰ De igual

manera, se pueden realizar estudios de médula ósea cuando hayan alteraciones de los conteos sanguíneos periféricos, principalmente en pacientes menores de 3 años de edad.⁷

El tratamiento del meduloblastoma ha evolucionado, y actualmente, incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante. Se recomienda que todos los pacientes que se someten a cirugía, reciban una resección máxima que sea segura o completa, si es posible. Existen cuatro tipos de resección quirúrgica, los cuales se definen a continuación:⁵ 1. Resección completa, es cuando el neurocirujano reporta ausencia completa de restos tumorales al terminar la cirugía y los estudios de imagen postquirúrgicos no reportan residuos tumorales. 2. Resección cercana a la totalidad, es cuando la descripción por el neurocirujano es de una resección de más del 90% o menos de 1,5 cm² de residuos tumorales en las imágenes postoperatorias. 3. La resección subtotal, se define como un 50 a 90% de masa resecada. 4. La resección parcial, se trata de una resección del 11 al 50%. 5. Cuando la resección es del 10% o menos, se le llama biopsia. Para efectos de este estudio, las resecciones subtotal y parcial entrarían dentro del criterio de Resección Incompleta. No se justifica una cirugía sólo para biopsia sin intentar una resección, especialmente si el diagnóstico es muy sugestivo en las imágenes.⁴ La resección completa es sumamente importante como factor pronóstico.²⁰

Los pacientes que reciben irradiación posoperatoria y que tuvieron resecciones amplias completas o cercanas a la totalidad, tienen una sobrevida global muy superior que los pacientes que no cumplen este manejo.^{4,5} Inicialmente, la dosis utilizada en todos los pacientes fue de 36 Gy + Boost, con una sobrevida de 65%.⁵ Actualmente, se ha comprobado la efectividad de la disminución de la dosis ya que en los pacientes de riesgo estándar se puede utilizar 23.4 Gy + boost, sin afectar la sobrevida y disminuyendo significativamente los efectos secundarios a corto, mediano y largo plazo.⁵ La radioterapia depende de un factor sumamente importante como lo es la edad del paciente, ya que no se recomienda en menores

de 3 años, por el riesgo de severas secuelas neurocognitivas a mediano y largo plazo.^{5,9}

En diversos centros y series descritas, ya ha sido ampliamente demostrado desde inicios de la década de los noventa, cómo la quimioterapia aumenta significativamente la sobrevivencia de los pacientes, por lo que está recomendada para todos los pacientes.^{4,21} De igual forma, a través de los años se ha logrado demostrar en diversos estudios, que en los pacientes clasificados como riesgo estándar se puede bajar la intensidad de la quimioterapia, disminuyendo dosis de medicamentos como el cisplatino y la ciclofosfamida, para así favorecer una menor incidencia de efectos secundarios, como lo son la ototoxicidad y la toxicidad hematológica respectivamente.^{4,21} En el HNN se utiliza únicamente el protocolo de tratamiento de meduloblastoma de alto riesgo, el cual incluye 3 ciclos pre radioterapia, los cuales se aplican cada 4 semanas con CDDP 90 mg/m² por un día y VP16 150 mg/m² cada día por dos días. Además se administran 6 ciclos pos radioterapia con VCR 2.0 mg/m² (una sola dosis) y CFM 1 gm/m²/día por 2 días.

En esta investigación se utilizó la siguiente tabla para clasificar las toxicidades:

Elemento	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Sanguíneo					
Neutrófilos absolutos	<LNI hasta 1500/mm ³	1000 hasta 1500/mm ³	1000 hasta 1500/mm ³	1000 hasta 1500/mm ³	MUERTE
Plaquetas	< LNI hasta 75,000/mm ³	50,000 hasta 75,000/mm ³	50,000 hasta 75,000/mm ³	50,000 hasta 75,000/mm ³	
Hemoglobina	<LLN to 10 g/dL	8.0 hasta 10.0 g/dL	8.0 hasta 10.0 g/dL	8.0 hasta 10.0 g/dL	
CD4	LNI hasta 500/mm ³	LNI hasta 500/mm ³	LNI hasta 500/mm ³	LLN hasta 500/mm ³	
Linfopenia	<LNI hasta 800/mm ³	< LNI hasta 800/mm ³	< LNI hasta 800/mm ³	< LNI hasta 800/mm ³	
*LNI: Límite normal inferior					
*Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0, June 2010, National Institutes of Health, National Cancer Institute					

3. JUSTIFICACIÓN

Los tumores malignos del sistema nervioso central son la malignidad pediátrica sólida más frecuente. Además, representan el segundo diagnóstico más frecuente en general del cáncer infantil después de las leucemias. De igual forma, representan la primera o segunda causa de muerte por cáncer en los niños. De estos tumores malignos, el meduloblastoma es el más frecuente representando un 20% de los casos. En Costa Rica no existe un estudio que haga una revisión de la casuística nacional de meduloblastoma en niños por lo que este estudio sería de suma importancia para lograr completar ese vacío.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal:

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica con diagnóstico de meduloblastoma tratados en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños durante el periodo de enero 2009 a diciembre 2015.

4.2 Objetivos específicos:

- a) Analizar las diferentes variables socio demográficas de importancia en la población definida (edad, sexo, procedencia).
- b) Describir las características del cuadro clínico inicial.
- c) Identificar la extensión tumoral (estadiaje) al diagnóstico de estas neoplasias basándose en los estudios de imagen disponibles y en el resultado del Líquido Céfalorraquídeo (LCR) por células tumorales.
- d) Describir el esquema de tratamiento utilizado en nuestro centro según el grupo de riesgo y la respuesta terapéutica en la población en estudio.

- e) Clasificar la población en estudio en los diferentes grupos histológicos establecidos para el meduloblastoma.
- f) Enumerar los principales eventos presentados por estos pacientes durante su tratamiento y al finalizar el mismo (toxicidad hematológica por quimioterapia, progresión, recaída).
- g) Describir la sobrevida general y la relacionada con el grado de resección quirúrgica, subtipo histológico, infiltración leptomenígea en la biopsia y grupo de riesgo.
- h) Proponer recomendaciones para el Servicio de Oncología en base a los resultados obtenidos y las conclusiones.

5. PACIENTES Y METODOS

5.1 Diseño del estudio

El presente es un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Para su realización, se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, entre el 1º de enero de 2009 y el 31 diciembre del 2015, siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

5.2 Población del estudio

Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma en población menor a 12 años, 11 meses y 30 días, tratados en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Doctor Carlos Luis Sáenz Herrera”, en el periodo comprendido desde 1 de enero del año 2009 hasta 31 de diciembre del año 2015.

5.3 Criterios de inclusión

- Rango de edad, lugar y tiempo: población pediátrica menores de 12 años, 11 meses y 30 días, valorados en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Doctor Carlos Luis Sáenz Herrera”, desde enero del 2009 hasta diciembre del 2015.
- Género: todos.
- Etnia: todas.
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: el trabajo utiliza los datos recopilados de los expedientes de todos los pacientes con el diagnóstico de la enfermedad objeto de estudio, en el periodo de tiempo previamente establecido.
- Pruebas de laboratorio y gabinete: Se valoraron resultados de TAC y Resonancia Magnética, que formaron parte de los estudios de evaluación diagnóstica y postratamiento. También se tomarán como variables del estudio datos de laboratorio (hemogramas durante quimioterapia).
- Otros: Diagnóstico claro y definitivo de meduloblastoma evidenciado en una biopsia formal.

5.4 Criterios de exclusión

1. Pacientes cuyos expedientes clínicos no aporten al menos el 50% de la información necesaria de las hojas de recolección de acuerdo a las variables que se quieren estudiar y que, por lo tanto, interfiere con un análisis adecuado de la información.
2. Diagnóstico incierto de Meduloblastoma.

5.5 Tamaño de la muestra

En este estudio, se hizo una revisión de la totalidad de los casos diagnosticados en el tiempo y espacio mencionados, por lo tanto, no se trata de una muestra, si no que más bien de la totalidad de la población. Durante el planteamiento de la investigación, se proyectaron 30 casos, al final de la misma, se lograron documentar 31 pacientes definitivos que cumplieron con todos los criterios de inclusión. No se excluyeron expedientes.

5.6 Análisis de los datos

El análisis de los datos fue tanto de carácter cuantitativo como cualitativo y, se tomaron en cuenta las siguientes variables: sexo, grupo etario, antecedentes de síndromes genéticos relacionados con meduloblastoma o de haber recibido radioterapia previo al diagnóstico, cuadro clínico presentado, extensión tumoral con neuroimagen y LCR, biopsia, grado de resección quirúrgica (descrita por neurocirujano y por neuroimagen), infiltración leptomeníngea (reporta en la biopsia del tumor primario), toxicidad hematológica a la quimioterapia, radioterapia, respuesta a los tratamientos (progresión, curación, recaída) y supervivencia. Estas variables se recopilaron en una hoja de recolección de datos previamente diseñada, a través de una revisión exhaustiva de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (totalidad de la población). El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa Stata versión 14.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN, con el código CLOBI – HNN - 002-2016

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont. El principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió, ya que no se trabajó con individuos físicos, sólo se realizó la revisión de expedientes y, no se tuvo contacto personal con ningún paciente.

El derecho de la confidencialidad se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con cerradura.

El estudio tiene un riesgo menor al mínimo y, por lo tanto, no se realizó consentimiento informado escrito. El principio de beneficencia no fue alterado.

El principio de justicia no tiene aplicación en este estudio, ya que no se trabajó con pacientes, únicamente con información de expedientes clínicos.

7. FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión, fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

8. RESULTADOS

8.1 Características de los pacientes

Se obtuvo información de 31 pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma, tratados en el servicio de oncología del HNN, desde enero de 2009 hasta diciembre de 2015. El 58,1% de los pacientes son hombres (véase Gráfico 1).

El promedio de edad de los pacientes al momento del diagnóstico, fue $6,1 \pm 3,3$ años, el paciente más joven tenía 0,92 años (11 meses) y el paciente de mayor edad al debut 12,3 años, el 75% de los pacientes tenía 8,5 años o menos. El promedio de edad al diagnóstico de las pacientes mujeres fue $6,1 \pm 3,4$ años, con un rango de edad de entre 1,7 años y 12,0 años. El 75% de las pacientes tenían 8,4 años o menos. El promedio de edad al diagnóstico de los pacientes hombres fue $6,1 \pm 3,4$ años, con un rango de edad de entre 0,92 años (11 meses) y 12,3 años, el 75% de los pacientes tenían 9,8 años o menos (véase Gráfico 2 - Cuadro 1).

El 29,0% (9 pacientes) tenían menos de tres años y el 38,7% (12 pacientes) entre 7,0 años y 10,0 años. La distribución de la edad al diagnóstico de los pacientes en estudio, presentó una leve asimetría positiva; es decir, esta patología se presenta en niños muy pequeños principalmente (véase Gráfico 3).

El porcentaje por sexo en los pacientes es muy similar en la mayoría de los grupos de edad, exceptuando en el grupo de 3,0 años a 6,0 años, donde el porcentaje de hombres es mucho mayor que el de mujeres. (Gráfico 4). El 45,2% (14 pacientes) residían en la provincia de San José (véase Gráfico 5).

8.2 Tipo histológico

A casi la mitad de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma (45,2%) no se les especificó el tipo histológico (véase Gráfico 6).

8.3 Infiltración leptomenígea

El 34,5% de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, tuvieron resultado positivo en la infiltración leptomenígea por biopsia (véase Gráfico 7).

8.4 Citología LCR

Al 83,9% de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma no se les realizó la citología del líquido céfalo raquídeo (véase Gráfico 8).

8.5 Extensión de Enfermedad

A ninguno de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma que se presentaron en fosa posterior, se les realizó la Resonancia Magnética en eje (RM en eje) y, en el 83,9% de los pacientes, se desconocen los resultados de la prueba del líquido cefalorraquídeo (véase Gráfico 9).

8.6 Factores de riesgo

En los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma estudiados no se documentó la existencia previa de radioterapia o enfermedad genética predisponente.

8.7 Grado de Resección Quirúrgica (Neurocirujano)

El 77,4% de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma tuvieron un grado de resección quirúrgica completa (véase Gráfico 10).

8.8 Evaluación del Grado de Resección Quirúrgica (Imágenes)

El TAC postoperatorio y la resonancia magnética postoperatoria con contraste no se realizaron en ningún paciente.

8.9 Grupo de riesgo

El 35,5% de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma se clasificaron como de riesgo alto (véase Gráfico 11).

8.10 Toxicidad relacionada a la quimioterapia

El 52,0% del total de pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, que recibió los ciclos pre radioterapia, no tuvo del todo toxicidad hematológica. Por otro lado, el 95% del total de pacientes que recibió los ciclos pos radioterapia presentó en al menos una ocasión toxicidad hematológica grado IV. No existieron muertes secundarias a toxicidad por quimioterapia (véase Gráfico 13).

8.11 Progresión durante el tratamiento

El 77,4% de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma no presentó progresión durante el tratamiento (véase Gráfico 14).

8.12 Esquema de quimioterapia

El 64,5% de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, recibió esquema de quimioterapia (véase Gráfico 15).

8.13 Radioterapia

El 80,6% de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, recibió radioterapia (véase Gráfico 16).

8.14 Respuesta al tratamiento

El 51,6% de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, tuvo respuesta completa al tratamiento (véase Gráfico 17).

La relación entre el tipo histológico y la progresión durante el tratamiento, resultó positiva sólo en el 12,9% (4 pacientes), y de estos la mitad en el tipo histológico no

especificado. El 77,4% (24 pacientes) resultaron negativos y, el 9,7% no había recibido aún el tratamiento (véase Gráfico 18).

Con respecto a la relación entre el tipo histológico y el grupo de riesgo, de los 11 pacientes (35%) con alto riesgo, 8 presentaron tipo histológico no especificado. En los demás tipos histológicos los porcentajes fueron muy bajos. En el grupo de riesgo estándar, los porcentajes fueron muy similares para los tres tipos histológicos (véase Gráfico 19).

La respuesta al tratamiento en el grupo de riesgo alto se presentó en el 35,5% (11 pacientes) y dentro de cada grupo de respuesta al tratamiento, se presentó entre uno y tres pacientes. En el grupo de riesgo estándar, el 51,6% (16 pacientes) presentaron remisión completa como respuesta al tratamiento y, en los demás grupos de respuesta al tratamiento entre 0,0% y el 12,9% (véase Gráfico 20).

La respuesta al tratamiento completa, principalmente se presentó en grupo cuyo tipo histológico no fue especificado, con porcentajes similares entre los tipos histológicos Clásico y Nodular / Desmoplásico; en los demás grupos de respuesta al tratamiento y tipo histológico los porcentajes fueron menores del 10,0%.

8.15 Resultados de sobrevida

Definición de Conceptos

Como punto de inicio del estudio se toma la fecha del diagnóstico. Como punto final se toma la fecha final del estudio, en este caso 31-dic-2015. El evento del estudio es la muerte. La censura se trata de los pacientes que sobrevivieron durante el periodo de estudio. El número total de pacientes en estudio fue de 31. La proporción de mortalidad por diagnóstico de meduloblastoma fue del 22,6; es decir, 7 defunciones de 31 pacientes.

Estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevida entre la fecha de diagnóstico y el fin del estudio.

En el anexo 3, están los valores puntuales de sobrevida para cada uno de los tiempos. En el día uno, se observa al primer paciente con una probabilidad de sobrevida que fue de 0,9677 y, así sucesivamente. Las probabilidades de sobrevida después del diagnóstico, se encuentran entre el percentil 96,77 y el percentil 71,25, lo que quiere decir que la probabilidad de sobrevivencia una vez realizado el diagnóstico de meduloblastoma es alta para el total de pacientes del HNN. El primer paciente en el estudio falleció el tres. Es decir, el 3,2% de los pacientes vivirá al menos tres días luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma; el último paciente en el estudio falleció a los 1046 días; es decir, el 28,7% de los pacientes vivirá al menos 1046 días (34,9 meses o 2,9 años aproximadamente) luego de la fecha del diagnóstico (véase Anexo 3).

Gráficamente el estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevida de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma del HNN tiene las siguientes características (véase Gráfico 14):

- En esta función, el eje de las y, representa la probabilidad de que los sujetos estén libres del evento de interés; es decir, sobreviven al meduloblastoma una vez realizado el diagnóstico y en el eje x el tiempo en días.
- La función de sobrevida para el máximo tiempo fue 2408 días (80,3 meses o 6,6 años aproximadamente) termina muy cerca a la probabilidad de 0,71 y no en cero como teóricamente está establecido. Esto se debe a que los pacientes no fueron seguidos por un tiempo infinito, sino por un tiempo finito, establecido en el protocolo de investigación y este último sujeto no tuvo el evento de interés (muerte) y por eso la función no llega hasta el valor cero.
- El promedio de días de sobrevida por paciente fue de 772 días (25,7 meses o 2,1 años aproximadamente), la sobrevida mediana por paciente fue de 585 días (19,5 meses o 1,6 años aproximadamente).

- El 25% de los pacientes sobrevive 1046 días (34,9 meses o 2,9 años aproximadamente); es decir, el 75% de los pacientes sobrevivirá a los 1046 días. Con ayuda de la gráfica podemos observar que no se puede estimar el valor del percentil 50 ni el percentil 25, debido a los patrones de censura de los datos (véanse Gráficos 22 y 23).

Estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevida entre la fecha de diagnóstico y el fin del estudio por tipo histológico.

Las probabilidades de sobrevida después del diagnóstico de meduloblastoma, para los pacientes con tipo histológico Clásico y Nodular/Desmoplásico, son de uno; es decir, todos los pacientes sobreviven al meduloblastoma luego del diagnóstico, (7 y 6 pacientes respectivamente), para el tipo histológico Anaplásico la probabilidad es 0,75 y para el tipo histológico No Especificado están entre el percentil 92,86 y el percentil 46,02; lo que quiere decir que posiblemente la probabilidad de sobrevivencia una vez realizado el diagnóstico es menor para los pacientes con tipo histológico no especificado (véase Anexo 4).

El primer paciente con tipo histológico Anaplásico falleció a los 111 días; es decir, el 25,0% de los pacientes con tipo histológico Anaplásico vivirán al menos 111 días (3,7 meses aproximadamente) luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma. Todos los demás pacientes sobreviven en el tiempo de estudio (3 pacientes) (véase Anexo 4).

El primer paciente con tipo histológico No Especificado falleció el día 3; es decir, el 7,1% de los pacientes con tipo histológico No Especificado vivirán al menos 3 días luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma. El último paciente con tipo histológico No Especificado falleció a los 1046 días; es decir, el 54,0% de las pacientes con tipo histológico No Especificado vivirán al menos 1046 días (34,9 meses o 2,9 años aproximadamente) luego de la fecha del diagnóstico con meduloblastoma (véase Anexo 4).

Gráficamente el estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma del HNN, según tipo histológico tiene las siguientes características (véanse Gráficos 24 y 25).

- La función de supervivencia para los pacientes con tipo histológico Clásico y Nodular / Desmoplásico presentan una línea recta paralela al eje x en el valor de uno en el eje y (probabilidad). Es decir, todos sobrevivieron en el tiempo de estudio.
- El promedio de días de supervivencia por paciente para todos los tipos histológicos estuvo entre 707,1 días y 854,1 días, la supervivencia mediana entre 440,0 días y 829,0 días y el máximo entre 1160,0 días y 2408,0 días (véase Cuadro 3).
- Con ayuda de la gráfica se puede observar que no se pueden estimar los valores del percentil 25 para todos los tipos histológicos, debido a los patrones de censura de los datos (véanse Gráficos 24 y 25).
- Los pacientes con tipo histológico No Especificado son los que menos sobreviven en el tiempo de estudio.

Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia entre la fecha de diagnóstico y el fin del estudio por infiltración leptomeníngea.

Las probabilidades de supervivencia después del diagnóstico de meduloblastoma, para los pacientes con infiltración leptomeníngea negativa, estuvo entre 0,95 y 0,78; para la infiltración leptomeníngea positiva la probabilidad estuvo entre 0,90 y 0,56 (véase Anexo 5).

El primer paciente con infiltración leptomeníngea negativa falleció a los 15 días; es decir, el 5,3% de los pacientes con infiltración leptomeníngea negativa vivirán al menos 15 días luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma, el último paciente con infiltración leptomeníngea negativa falleció a los 1046 días; es decir, el 21,7% de los pacientes con infiltración leptomeníngea negativa vivirán al menos

1046 días (34,9 meses o 2,9 años aproximadamente) luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma (véase Anexo 5).

El primer paciente con infiltración leptomeníngea positiva falleció a los 3 días; es decir, el 10,0% de los pacientes con infiltración leptomeníngea positiva vivirán al menos 3 días luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma, el último paciente con infiltración leptomeníngea positiva falleció a los 337 días. Es decir, el 43,7% de los pacientes con infiltración leptomeníngea positiva vivirán al menos 337 días (11,2 meses aproximadamente) luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma (véase Anexo 5).

Gráficamente el estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma del HNN, según infiltración leptomeníngea tiene las siguientes características (véanse Gráficos 26 y 27):

- La función de supervivencia para el máximo tiempo en los pacientes con infiltración leptomeníngea negativa fue 2408 días (80,3 meses o 6,6 años aproximadamente) termina muy cerca a la probabilidad de 0,78 y para los pacientes con infiltración leptomeníngea positiva fue 1679 días (56,0 meses o 4,6 años aproximadamente) termina muy cerca a la probabilidad de 0,56.
- El promedio de días de supervivencia por paciente con infiltración leptomeníngea negativa fue de 894 días (29,8 meses o 2,4 años aproximadamente), la supervivencia mediana por paciente fue de 758 días (25,3 meses o 2,1 años aproximadamente).
- El promedio de días de supervivencia por paciente con infiltración leptomeníngea positiva fue de 572,1 días (19,1 meses o 1,6 años aproximadamente). La supervivencia mediana por paciente fue de 461,0 días (15,4 meses o 1,3 años aproximadamente).
- Con ayuda de la gráfica se puede observar que no se pueden estimar los valores del percentil 50 y 25 para la infiltración leptomeníngea, debido a los patrones de censura de los datos (véanse Gráficos 26 y 27).
- Los pacientes con infiltración leptomeníngea positiva son los que menos sobreviven en el tiempo de estudio.

Estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevida entre la fecha de diagnóstico y el fin del estudio por grado de resección quirúrgica.

La probabilidad de sobrevida después del diagnóstico de meduloblastoma, para los pacientes con grado de resección quirúrgica cercana a la totalidad, fue de uno; es decir, todos los pacientes sobreviven al meduloblastoma luego del diagnóstico, (1 paciente). Para el grado de resección quirúrgica completa, esta probabilidad estuvo entre el percentil 95,83 y el percentil 77,25. Para el grado de resección quirúrgica desconocida, estuvo entre el percentil 50,00 y el percentil 50,00; y para el grupo de resección quirúrgica incompleta, estuvo entre el percentil 75,00 y el percentil 37,50; lo que quiere decir, que posiblemente la probabilidad de sobrevivencia una vez realizado el diagnóstico es menor para los pacientes con grado de resección quirúrgica incompleta (véase Anexo 6).

El primer paciente con grado de resección quirúrgica completa falleció a los 15 días; es decir, el 4,2% de los pacientes con grado de resección quirúrgica completa vivirán al menos 15 días luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma. El último paciente con grado de resección quirúrgica completa falleció a los 1046 días; es decir, el 22,7% de los pacientes con grado de resección quirúrgica completa vivirán al menos 1046 días (34,9 meses o 2,9 años aproximadamente) lo que corresponde a 24 pacientes (véase Anexo 6).

El primer paciente con grado de resección quirúrgica desconocido falleció a los 103 días; es decir, el 50,0% de los pacientes con grado de resección quirúrgica desconocida vivirán al menos 103 días (3,4 meses aproximadamente) luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma, los demás pacientes sobrevivieron (1 paciente). El primer paciente con grado de resección quirúrgica incompleta falleció a los tres días; es decir, el 25,0% de los pacientes con grado de resección quirúrgica incompleta vivirán al menos tres días luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma. El último paciente con grado de resección quirúrgica incompleta

falleció a los 337 días; es decir, el 62,5% de los pacientes con grado de resección quirúrgica incompleta vivirán al menos 337 días (11,2 meses aproximadamente) luego de la fecha del diagnóstico con meduloblastoma (véase Anexo 6).

Gráficamente, el estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma del HNN, según grado de resección quirúrgica tiene las siguientes características (véanse Gráficos 28 y 29):

- La función de supervivencia para los pacientes con grado de resección quirúrgica cercana a la totalidad presenta una línea recta paralela al eje x en el valor de uno en el eje y (probabilidad); es decir, todos sobrevivieron en el tiempo de estudio.
- El promedio de días de supervivencia por paciente para todos los grados de resección quirúrgica estuvo entre 123,5 días y 858,5 días, la supervivencia mediana entre 123,5 días y 780,0 días y el máximo entre 144,0 días y 2408,0 días (véase Cuadro 6).
- Con ayuda de la gráfica se puede observar que no se pueden estimar los valores del percentil 25 para todos los grados de resección quirúrgica, debido a los patrones de censura de los datos (véanse Gráficos 28 y 29).
- Los pacientes con grado de resección quirúrgica incompleta son los que menos sobreviven en el tiempo de estudio.

Estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia entre la fecha de diagnóstico y el fin del estudio por Grupo de Riesgo.

Las probabilidades de supervivencia después del diagnóstico de meduloblastoma, para los pacientes con grupo de riesgo alto, estuvo entre 0,91 y 0,33; para el grupo de riesgo estándar la probabilidad estuvo entre 0,95 y 0,95 (véase Anexo 7).

El primer paciente con grupo de riesgo alto falleció a los 15 días; es decir, el 9,1% de los pacientes con grupo de riesgo alto vivirán al menos 15 días luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma. El último paciente con grupo de riesgo alto falleció a los 1046 días; es decir, el 67,3% de los pacientes con grupo

de riesgo alto vivirán al menos 1046 días (34,9 meses o 2,9 años aproximadamente) luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma (véase Anexo 7).

El primer paciente con grupo de riesgo estándar falleció a los 3 días; es decir, el 5,0% de los pacientes con grupo de riesgo estándar vivirán al menos 3 días luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma. Todos los demás pacientes con grupo de riesgo estándar sobrevivieron luego de realizarle el diagnóstico de meduloblastoma (véase Anexo 7).

Gráficamente, el estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevivencia de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma del HNN, según grupo de riesgo tiene las siguientes características (véase Gráfico 30):

- La función de sobrevivencia para el máximo tiempo en los pacientes con grupo de riesgo alto fue 1876 días (62,5 meses o 5,1 años aproximadamente) termina muy cerca a la probabilidad de 0,33 y para los pacientes con grupo de riesgo estándar fue 2408,0 días (80,3 meses o 6,6 años aproximadamente) termina muy cerca a la probabilidad de 0,95.
- El promedio de días de sobrevivencia por paciente con grupo de riesgo alto fue de 579,7 días (19,3 meses o 1,6 años aproximadamente) y el promedio de días de sobrevivencia por paciente con grupo de riesgo estándar fue de la sobrevivencia mediana por paciente fue de 877,7 días (29,2 meses o 2,4 años aproximadamente).
- Con ayuda de la gráfica se puede observar que no se pueden estimar los valores del percentil 75, 50 y 25 para el grupo de riesgo estándar, debido a los patrones de censura de los datos (véase Gráfico 30).
- Los pacientes con grupo de riesgo alto son los que menos sobreviven en el tiempo de estudio.

Análisis multivariado por medio de un modelo de regresión de Cox (Modelo de riesgos proporcionales).

Se ajustó el modelo de regresión de Cox (Riesgos Proporcionales), con las variables del cuadro 9, donde la variable dependiente es el tiempo de supervivencia en días. Las variables Tipo Histológico y Grado de Resección quirúrgica que son nominales se transformaron en variables Dummy, dejando como categorías de referencia a Anaplásico y Cercana a la Totalidad.

Se ajustó el mejor modelo posible mediante el procedimiento stepwise y se obtuvo que la variable que explica el tiempo de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma fue el grupo de riesgo (véase Cuadro 10).

Interpretación

- El riesgo de diagnosticar pacientes con meduloblastoma en el HNN, es aproximadamente 13 veces más, si el paciente pertenece en el grupo de riesgo alto comparado con el que pertenece al grupo de riesgo estándar.

Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales

Un supuesto muy importante en el modelo de regresión de Cox, es que las razones sean proporcionales en el tiempo. Entonces se realiza una gráfica de las razones en el tiempo para la variable grupo de riesgo alta y estándar y lo que se espera es que las dos líneas no se crucen y sean lo más paralelas posibles para determinar el cumplimiento del supuesto (véase Gráfico 31).

Otra forma de probar el supuesto de que las razones son proporcionales en el tiempo, es mediante una gráfica de Kaplan Meier ajustado a la regresión. Para comparar los valores observados y los valores predichos y si estos se parecen bastante se dice que el modelo tiene buen ajuste (véase Gráfico 32).

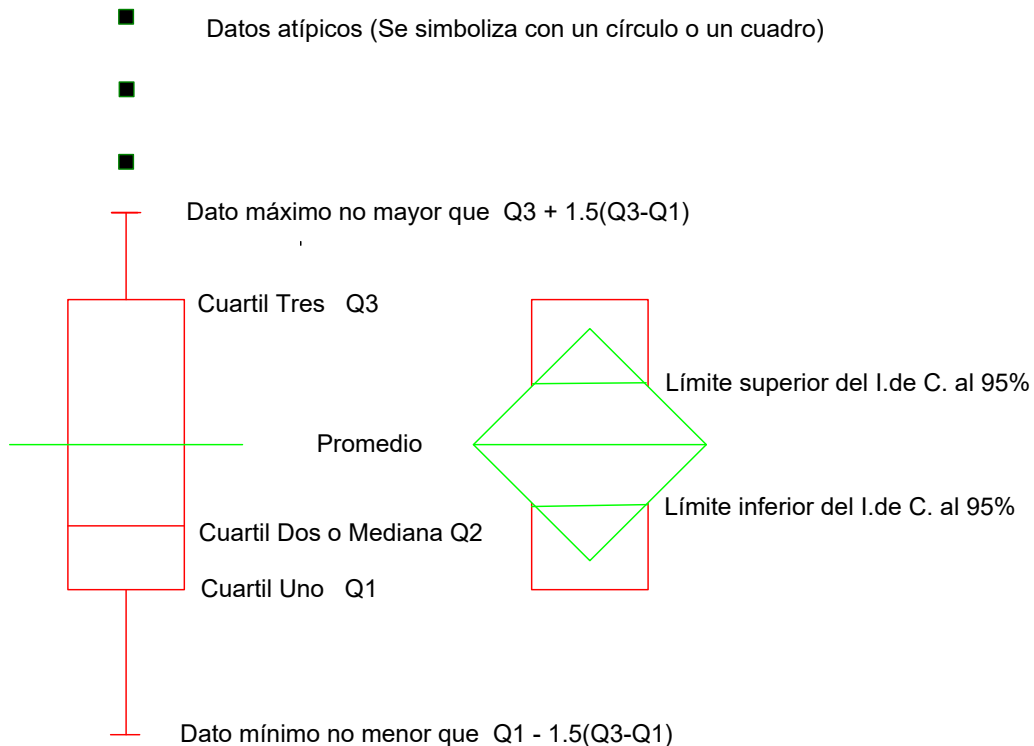
Lo anterior se corrobora, mediante la prueba de los residuales de Shoenfeld para cada variable y global:

Ho: Los riesgos son proporcionales para todas las variables incluidas en el modelo.

Ha: En al menos una variable incluida en el modelo, el riesgo no es proporcional.

Se cumple el supuesto de riesgos proporcionales en el tiempo para cada una de las variables incluidas en el modelo (véase Cuadro 11).

Componentes del gráfico de caja (Box Plot)



9. DISCUSION

En esta serie de casos, el género más afectado fue el masculino con un ratio de incidencia hombre mujer 0.61 (ver gráfico 1). Nathan E. Millard et al, reportan que en meduloblastoma, generalmente el predominio es masculino. En su serie de casos, reportan un ratio de incidencia de hombre mujer en 0.63 y anotan que en esta patología no parece haber predisposición racial o étnica⁶. En la literatura revisada no se describe el género como un factor que incida en el pronóstico de los meduloblastomas.^{2,5,9,21}

Al analizar la edad, esta serie de casos es muy comparable a otras internacionales. En lo que respecta al promedio de edad diagnóstica, este fue de 6 años y 1 mes. Pizzo and Poplack reportan una edad promedio de 6 años.⁴ A la hora de relacionar el género con la edad, se puede ver que dicho promedio se reporta exactamente igual en cada género por separado, además, se evidenció que el 75% de las pacientes femeninas son menores de 8.4 años y el 75% de los pacientes masculinos son menores de 9.4 años de edad (ver cuadro 1 y gráfico 2). La literatura también describe dentro de los pacientes pediátricos, grupos etarios con picos de incidencia aumentada. Nathan E. Millard et al, reportan una mayor incidencia de meduloblastoma en los grupos de 3 a 4 y de 8 a 9 años de edad.⁶ Por su parte, Pizzo and Poplack reportan los grupos etarios de 3 a 4 y de 8 a 10 años con una mayor incidencia. El grupo de Gerber et al, describe al grupo de 4 a 7 años como el de mayor incidencia^{4,9}. En la casuística de este trabajo, se reporta el grupo de 7 a 10 años con la mayor incidencia con un total de 12 casos. Sin embargo, la distribución de la edad al diagnóstico de los pacientes en estudio, presentó una leve asimetría positiva, es decir, esta patología se presenta en niños muy pequeños principalmente (ver gráfico 3). De igual forma, la incidencia por género se mantiene en general en los diferentes grupos de edad establecidos, exceptuando el de 3 a 6 años, en el cual claramente existe un predominio de

hombres (ver gráfico 4). Llama la atención que el grupo de menores de 3 años, que tiene peor pronóstico,¹⁰ por aspectos como una mayor dificultad de una cirugía completa segura, además de la imposibilidad de administrar radioterapia, es el segundo con mayor incidencia con un total de 9 casos. Este grupo de edad, que por definición es de alto riesgo, tiene un impacto significativo en aspectos de suma importancia como lo son la supervivencia (5 de los 7 fallecidos son menores de 3 años), progresión (de los 4 pacientes que progresaron durante tratamiento, 3 fueron menores de 3, todos fallecidos) y recaídas (2 de las 4 recaídas fueron en pacientes menores de 3 años). En este grupo de edad, es muy importante también conocer el subtipo histológico, el cual en algunas series se describe el nodular / desmoplásico como más frecuente hasta en más de un 50% de los casos y usualmente con pronóstico favorable a diferencia de los anaplásicos.¹⁰ En nuestra serie, lastimosamente, de los 9 casos de menores de 3 años, solo en 1 se logró determinar cómo anaplásico (falleció durante el tratamiento), en los demás casos no se logró determinar el subtipo histológico. De igual forma, se destaca que uno de los grupos de riesgo que permite cirugías más seguras y administración de radioterapia con menos efectos neurocognitivos a mediano y largo plazo, es el de 7 a 10 años, el cual es el de mayor incidencia con 12 casos, de los cuales solo se presentó una recaída y una progresión con ningún fallecimiento hasta la fecha de recolección de datos.

En la literatura revisada, no se describe una predisposición del meduloblastoma según el clima o localización geográfica, sin embargo, en este estudio para fines epidemiológicos se decidió analizar esta variable. El lugar del territorio nacional con mayor incidencia (calculada según la población menor de 13 años de cada provincia) fue Guanacaste con 0.78 casos por cada cien mil niños, seguida muy de cerca por San José, con 0.74 casos por cada cien mil habitantes (ver gráfico 5). Llama la atención que Cartago, provincia conocida ampliamente en Costa Rica por la alta incidencia en neoplasias como el cáncer gástrico en adultos o el hepatoblastoma en los niños, es la que presenta menor incidencia de meduloblastoma con 0.16 casos por cada cien mil habitantes.

Uno de los aspectos a destacar en el meduloblastoma es la determinación de los subtipos histológicos, el cual es un factor que determina aspectos tan relevantes como comportamiento clínico, progresión, recaída y sobrevida general. Tai-Tong Wong et al, consideran esta variable como el principal factor pronóstico en menores de 3 años.^{10,18} Una de los aspectos que llama más la atención en esta investigación, es la altísima incidencia de biopsias sin determinación del subtipo histológico. Una de las principales razones, según el servicio de patología del HNN, es la viabilidad de la muestra, la cual en numerosas ocasiones no permitía una subclasificación histológica adecuada. El número de casos con subtipo histológico indeterminado fue de 13 (45%), es decir cercano a la mitad (ver gráfico 6). En este grupo es en el que se puede ver mayor mortalidad (ver cuadros 3 – 4 y gráfico 24), dato que evidencia la gran necesidad de tener los subtipos histológicos identificados para poder explicar este comportamiento. De los casos con determinación adecuada, un 23% (7) fue el clásico, que la literatura describe como el más frecuente con un 66%,⁷ esta gran diferencia de porcentajes evidencia el importante subdiagnóstico de estos subtipos histológicos. Los subtipos histológicos clásico y nodular / desmoplásico, con un 23 y 19% de los casos respectivamente, tuvieron 0% de mortalidad, dato que hay que tomar con mucha precaución, ya que a pesar de que ambos son de pronósticos favorables (principalmente el nodular / desmoplásico), de los 7 fallecidos solo 1 tenía el subtipo determinado como anaplásico. En los otros 6, no se logró determinar, por lo tanto, podrían haber subtipos clásicos o nodulares / desmoplásicos en ese grupo de fallecidos, o bien, casos de anaplásicos o células grandes, lo cual explicaría en parte sus comportamientos agresivos o recidivantes que los llevaron a la muerte.

Numerosas series han descrito el cuadro clínico presentado al diagnóstico en los pacientes con meduloblastoma. Gerber et al. por su parte, describen (sin definir un orden específico) como más frecuentes los vómitos, macrocefalia, pérdida de hitos del desarrollo, cefalea, vómitos, ataxia y afectación de pares craneales en

pacientes mayores.⁹ Según Pizzo and Poplack, la presentación más frecuente del meduloblastoma es con cefalea y vómitos en un 80% de los casos.^{4,14} En esta investigación se hizo una revisión de los signos y síntomas más frecuentes presentados en la población estudiada y se pudo determinar que la cefalea y los vómitos fueron los hallazgos más frecuentes en la historia clínica con una presentación en un 93% para cada uno. Cada síntoma se presentó en 29 de los 31 pacientes, siendo los dos casos restantes en niños menores de 2 años, en los cuales por su edad no refirieron el síntoma de cefalea. Los vómitos en esa población pueden ser tardíos o ausentes por ser menos propensos a presentar HTIC (ausencia de cierre completo de suturas permite capacidad de hacer hidrocefalia). En el examen físico, la ataxia se presentó también en un 93% (29) de los casos, siendo los dos restantes en menores de 2 años, en los que al no tener una marcha bien establecida, la ataxia truncal sería el aspecto a evaluar, sin embargo, esta sólo es detectable solo por ojos expertos. La literatura describe que la ataxia axial se presenta en un 62% de los casos¹¹. Los otros dos hallazgos detectados, según orden de frecuencia, en el examen físico, fueron el edema de papila con un 77% (24) de los niños, descrito en la literatura en un 76%,¹¹ y la afectación del VI par craneal en el 22% (7) de los pacientes (ver cuadro 12). Otros hallazgos al EF incluyeron: nistagmus, somnolencia, pérdida de peso, astenia / adinamia, cada uno se presentó en un 19% de los pacientes. Jennings M. et al, describen el nistagmus como un hallazgo presente en el 44% de sus pacientes.¹¹ Es importante destacar que la disimetría, descrita en otras series, presente hasta en un 35% de los casos,¹¹ no se describió como síntoma o signo presente en ninguno de los pacientes. Tomando en cuenta la localización de fosa posterior de este tumor, debe ser mandatorio la búsqueda de este hallazgo para poder describir una semiología adecuada en los pacientes, ya que debería ser relativamente frecuente.

A la hora de realizar la resección quirúrgica, es probable que el neurocirujano también extraiga meninges anexas al tumor. Cuando esto sucede, el patólogo examina toda la muestra, incluyendo dichas meninges y si le impresiona que las

mismas están infiltradas por el tumor lo reportará en el informe definitivo. En la literatura general, este hallazgo no se reporta como una variable de valor clínico. En la clasificación de metástasis de Chang para meduloblastoma, no se hace referencia a este hallazgo¹¹. Por lo tanto, tampoco es clasificable de esa forma. Sin embargo, se decidió revisar y analizar esta variable desde el punto de vista de incidencia e impacto en la sobrevida. En esta serie de casos, en un 34% (10 casos) de los pacientes se describió infiltración leptomeníngea en el resultado de la biopsia del tumor primario (ver gráfico 7). A la hora de relacionarlo con sobrevida, se puede determinar que, en este grupo, los pacientes con infiltración leptomeníngea positiva son los que menos sobreviven en el tiempo de estudio (ver gráfico 26 y cuadro 5).

Uno de los aspectos importantes en lo que respecta al pronóstico, es la clasificación de riesgo. Para este fin se requiere de tener todos los estudios de extensión tumoral completos al diagnóstico. En esta investigación, en lo que respecta al LCR, solamente 5 de los 31 pacientes tenían muestra de LCR para extensión tumoral (ver gráfico 8). De estos, 2 muestras fueron reportadas como inadecuadas, dos como positivas (una en un niño menor de 3 años ya fallecido, la otra en un niño de 6 años que aún vive) y una fue reportada como negativa (subtipo histológico indeterminado, 7 años de edad al diagnóstico y vivo). De los dos casos positivos, uno fue Nodular / Desmoplásico y el otro indeterminado. Otro de los aspectos principales a destacar en esta investigación, es que a ningún paciente se le realizó una RM completa del SNC al diagnóstico o a los 10 a 14 días posteriores a la cirugía. Tomando en cuenta estos datos y limitantes, no fue posible determinar la extensión tumoral real de los pacientes.

El pilar del tratamiento del meduloblastoma es la cirugía. Su objetivo principal es el de lograr el mayor grado de resección con el menor daño posible.⁹ Esta variable fue analizada desde dos puntos de vista. Por un lado, se analizó el grado de resección descrito por el neurocirujano al momento de la cirugía del tumor. Un 77% de los pacientes tuvo resección completa (ver gráfico 10). A la hora de

relacionar este hallazgo con la sobrevida, se puede observar que los pacientes con grado de resección quirúrgica incompleta son los que menos sobreviven en el tiempo de estudio (ver cuadro 6 y gráfico 28). Por otro lado, se intentó analizar el grado de resección logrado según la descripción de los estudios por imágenes contrastados posoperatorios en estos pacientes, ya que la literatura recomienda siempre realizar estos estudios, de preferencia resonancia magnética, durante las primeras 72 horas del postoperatorio⁹. Desafortunadamente, en esta población, ningún paciente tenía realizado un estudio de imágenes válido para confirmar o descartar la presencia de estos residuos tumorales.

Otro de los aspectos de vital importancia en los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma es la estratificación del riesgo. Tomando en cuenta lo discutido en la variable de extensión tumoral con respecto a la imposibilidad de analizarla en esta población, los grupos de riesgo de este trabajo se basaron en las variables de edad y residuos tumorales, los cuales fueron valorados según la descripción macroscópica del neurocirujano; ya que, ningún paciente contaba con estudio contrastado (TAC o RM) postoperatorio para valorar la presencia o ausencia de los mismos. En esta investigación, con la información disponible, se determinó un total de 20 casos de riesgo standard (ver gráfico 11), dato que se debe analizar con precaución ya que, de haberse realizado una extensión tumoral adecuada al diagnóstico de estos casos, la cantidad de niños con riesgo estándar podría bajar y la de riesgo alto aumentar. De estos 20 pacientes con riesgo standard, ninguno ha fallecido. La sobrevida internacional descrita para el grupo de riesgo estándar es de 75-85% a los 5 años,¹³ por lo tanto, en esta serie se debe tomar en cuenta que la gran mayoría de pacientes no ha cumplido los 5 años desde el diagnóstico. En efecto, sólo los pacientes del 2009 cumplirían con este criterio y de ellos sólo uno es riesgo estándar, el cual está vivo, para una sobrevida a los 5 años del 100%. Esto debe ser analizado en un futuro trabajo con el fin de valorar una sobrevida de la totalidad de la población a los 5 años, lo cual se podrá realizar hasta el año 2022. En lo que respecta a la sobrevida a los 3 años del riesgo standard, de los pacientes diagnosticados en los años 2009, 2010, 2011 y 2012,

también sobrevive hasta el momento el 100% de los casos. Con respecto a los pacientes de riesgo alto, se documentaron un total de 12 casos, de ellos 6 cumplieron el criterio de edad menor de 3 años, uno los criterios de edad y LCR positivo, dos los criterios de edad y resección incompleta, uno el criterio único de LCR positivo y dos el criterio único de resección incompleta. En el grupo de riesgo alto se encuentra la totalidad de los pacientes fallecidos del estudio, es decir 7 casos, por lo que se puede afirmar que los pacientes con grupo de riesgo alto son los que menos sobreviven en el tiempo de estudio (ver gráfico 30 y cuadro 8). La sobrevida a los 3 años del riesgo alto fue de 57% (4 casos), la cual se mantiene igual a los 5 años. La sobrevida a 5 años reportada a nivel internacional para el riesgo alto es de 60 a 70%,¹³ por lo tanto, es evidente que nuestra serie se acerca a esta cifra, sin embargo, se debe destacar que uno de los 4 pacientes sobrevivientes de alto riesgo es paliativo por recaída loco regional y eventualmente podría fallecer. Llama la atención que su condición de paciente paliativo se determinó en el año 2011 y aún vive. A la hora de relacionar los grupos de riesgo con los subtipos histológicos, se puede observar nuevamente con el subtipo indeterminado, es el que se relaciona más con los pacientes de riesgo alto. En los otros subtipos encontrados (anaplásico, clásico y nodular / desmoplásico), la incidencia de riesgo alto se mantiene similar (ver gráfico 19). Al valorar la respuesta al tratamiento en cada uno de los grupos de riesgo, la remisión completa se alcanzó principalmente en el grupo de riesgo estándar, como es de esperar (véase Gráfico 20).

Una de las principales utilidades de la estratificación de riesgo en el meduloblastoma, es la tendencia de muchos centros de salud de disminuir la intensidad del tratamiento con quimioterapia y radioterapia, dividiendo la terapia en riesgo estándar y riesgo alto.^{9,23} De igual forma, algunos autores describen un abordaje específico para los niños menores de 3 años, que en algunos casos incluye trasplante autólogo de células madre o protocolos de mantenimiento que le permiten al paciente alcanzar la edad para la administración de la radioterapia.^{9,16} Otro de los aspectos que evidenció esta investigación, es que al 100% de los

pacientes se les administró el Protocolo de Meduloblastoma de Alto Riesgo establecido en nuestro centro de salud, esto por dos razones principales: al no tener los pacientes una evaluación de la extensión tumoral completa, se decidió administrar el protocolo de alto riesgo para no subtratar los casos que no iban a ser detectados de forma adecuada como de alto riesgo. Además, una gran mayoría de protocolos de meduloblastoma riesgo estándar requieren de lomustine, droga no disponible en nuestro centro. En el Hospital Nacional de Niños, el protocolo de tratamiento de alto riesgo tiene dos brazos, uno previo a la radioterapia y otro posterior a la misma. Uno de los objetivos de este estudio ha sido evaluar la toxicidad hematológica de ambos brazos haciendo una revisión exhaustiva de los hemogramas de los pacientes en los periodos posteriores a cada ciclo. Se logró concluir que en el brazo pos radioterapia se mantuvo una toxicidad hematológica notablemente mayor y con significancia, que el brazo pre radioterapia. El brazo pre radioterapia fue administrado en un total de 25 pacientes, los 6 restantes no recibieron este brazo ya que uno estaba iniciando tratamiento, otro recibió protocolo PNET por ser CD99 + y los otros 4 fallecieron antes de iniciar tratamiento. De los 25 pacientes, solo 6 presentaron al menos en una ocasión toxicidad hematológica Grado IV, dos pacientes Grado III, dos pacientes Grado II, dos pacientes grado I y 13 niños no tuvieron toxicidad hematológica del todo (ver gráfico 12). Un total de 20 pacientes recibieron el brazo pos radioterapia completo, de los cuales 19 (95%) presentaron en al menos una ocasión toxicidad hematológica grado IV (ver gráfico 13). Los otros 11 no recibieron el tratamiento por las siguientes razones: 3 casos estaban aún en tratamiento al cierre del estudio, 7 casos fallecieron antes o durante el tratamiento, y un caso recibió protocolo de tratamiento para PNET por ser CD99 positivo.

La importancia de realizar una extensión tumoral completa y clasificar el riesgo de forma óptima, radica en que al tener seguridad de que un paciente es de riesgo estándar, se le podría bajar la dosis de radioterapia a 23 Gy + Boost, en vez de los ya establecidos 36 Gy + boost,⁹ reduciendo así los efectos a corto, mediano y largo plazo de este tratamiento⁹. Gerber et al, describen un deterioro cognitivo de

hasta 4 puntos de IQ por año, alteraciones del crecimiento y funciones endocrinológicas, pérdida de audición y neoplasias secundarias con las dosis usuales de radioterapia⁹. En esta serie de casos, solamente 6 pacientes no recibieron radioterapia (ver gráfico 16), uno de ellos era mayor de 3 años, pero progresó y murió antes de iniciar radioterapia. Los otros 5 eran menores de 3 años, pero de igual forma todos fallecieron antes de iniciar radioterapia. La totalidad de los 25 pacientes que recibieron el esquema de radioterapia fueron tratados con dosis de alto riesgo, en todos los casos cráneo-espinal. Por lo tanto, de igual forma, por la imposibilidad de tener seguridad de la clasificación de riesgo estándar en estos pacientes, no se pudo disminuir la intensidad de la terapia.

Otra de las variables analizadas, fue la progresión de la enfermedad durante el tratamiento. En esta variable se puede afirmar que fue baja, presentándose tan solo en 4 casos (ver gráfico 14). En este grupo, definitivamente la edad fue un factor importante ya que 3 fueron menores de 3 años. En lo que respecta al grado de resección quirúrgica de estos 4 casos, sólo hubo una resección incompleta, en uno de los casos se desconoce y en los otros dos las resecciones fueron completas. Uno de los cuatro pacientes tenía como subtipo histológico anaplásico (ver gráfico 18) y otro de los casos tuvo el LCR positivo por células tumorales. Se destaca que los 4 pacientes ya fallecieron. Un total de 3 pacientes murieron antes de iniciar el tratamiento, por lo tanto, no se incluyeron como positivos en esta variable.

En lo que respecta a la sobrevida, en esta serie de casos, la probabilidad de sobrevivencia una vez realizado el diagnóstico de meduloblastoma es alta para el total de pacientes del HNN. Al inicio, todos los pacientes en el estudio están vivos, a medida que va transcurriendo el tiempo van muriendo. En el 2009, se diagnosticaron 5 casos con 4 muertes, los 4 con infiltración leptomeníngea diagnosticada en la biopsia. De ahí que la función es decreciente, la cual en este caso al inicio es muy aumentada y luego disminuye, debido a que las mortalidades en este estudio se presentan fundamentalmente en el primer año luego del

diagnóstico (ver gráficos 14, 22 y 23). Todos los pacientes sobreviven cuando son de tipo histológico Clásico y Nodular/Desmoplásico. La probabilidad de sobrevivencia una vez realizado el diagnóstico es menor para los pacientes con tipo histológico no especificado (ver cuadros 3 y 4, gráficos 24 y 25). Los niños con infiltración leptomeníngea local (no relacionada al LCR) positiva son los que menos sobreviven en el tiempo de estudio (ver gráficos 26 y 27). Ese dato es interesante si se toma en cuenta que no ha sido analizado en otras series y que podría ser analizado posteriormente como un indicador de sobrevida. Todos los pacientes sobreviven al meduloblastoma luego del diagnóstico cuando el grado de resección quirúrgica fue completo (ver cuadro 6 y 7, gráficos 28 y 29). Esto es de suma utilidad, porque al no haber estudio de imagen contrastado postquirúrgico, la referencia del neurocirujano es la única evidencia de resultados de la cirugía y, en esta serie, concuerda la sobrevida con la resección completa. Los pacientes con grupo de riesgo alto son los que menos sobreviven en el tiempo de estudio, de hecho, se incluye en este grupo los 7 fallecidos en toda la población (ver gráfico 30 y cuadro 8). Por lo tanto, a pesar de no haberse realizado una extensión tumoral adecuada para una estratificación de riesgo óptima, concuerda la sobrevida alta con el grupo de riesgo estándar, en el que no hay ningún fallecido y, el grupo de riesgo alto, en que la sobrevida es similar a los cortes internacionales.

Para concluir, en este estudio se analizó la variable de respuesta al tratamiento, en la cual se pudo observar que más de la mitad de los pacientes (16 casos) se encontraban en remisión completa (ver gráfico 17). Otros 4 niños se encontraban aún en tratamiento. El resto de casos incluye las progresiones (descritas como muertes durante tratamiento, 4 casos), dos recaídas loco regionales y dos recaídas metastásicas. A la hora de relacionar los subtipos histológicos con la respuesta al tratamiento, se puede observar que la respuesta completa al tratamiento, principalmente se presentó en el tipo histológico No Especificado, y con porcentajes similares entre los tipos histológicos Clásico y Nodular / Desmoplásico (ver gráfico 21).

10. CONCLUSIONES

- La incidencia general, ratio de género y promedio edad de diagnóstico del Meduloblastoma en Costa Rica (CR), presentan datos muy similares a lo descrito en la literatura internacional, siendo más frecuente en hombres. Existe una incidencia mayor en el grupo de 7 a 10 años, sin embargo, la distribución de la edad al diagnóstico indica que esta patología en nuestro medio se presenta en niños muy pequeños principalmente. La mayor mortalidad de este estudio se presentó en menores de 3 años.
- Guanacaste, San José y Alajuela, en orden de frecuencia, son las provincias con mayor incidencia, que duplican o triplican otras provincias. Cartago es la provincia con menor incidencia, la cual es 4.6 veces menor que la de Guanacaste.
- En una mayoría cercana a la mitad de los pacientes, no se pudo identificar el subtipo histológico, lo cual deja un vacío importante para poder entender aspectos como comportamiento clínico, mortalidad, sobrevida, progresión y recaídas en estos pacientes, principalmente porque este grupo fue el que tuvo menos sobrevida. Cuando si se pudo identificar, el clásico fue el predominante, igual que lo descrito en la literatura.
- Similar a otras series, los síntomas más frecuentes en esta población fueron cefalea y vómitos en igual frecuencia, seguidos de ataxia axial. El signo más notado al examen físico fue el edema de papila. No se documentó en ningún caso la presencia o ausencia de dismetría, un síntoma relativamente frecuente en esta patología. Se percibió que la recolección de datos en la historia clínica y examen físico iniciales fue escueta y podrían faltar datos no explorados o, que no se detectaron en el examen físico, lo cual sesga la información.

- Una gran mayoría de los pacientes tuvieron una resección macroscópica completa en el acto quirúrgico según la descripción del neurocirujano. Esto no fue corroborado por imágenes contrastadas según los protocolos recomendados en ninguno de los casos, sin embargo, los pacientes con resección macroscópicamente completa, tuvieron mucho mayor sobrevida que los de resección incompleta. Por lo tanto, esta estadística coincide con el comportamiento clínico esperado de los pacientes con resecciones completas.
- La extensión tumoral de los pacientes fue incompleta de forma significativa por la falta de toma de LCR y la realización de RM del neuroeje completo al diagnóstico.
- El grupo de riesgo más frecuente fue el estándar. Este grupo también fue el que tuvo mayor sobrevida. El principal factor determinante de grupo de riesgo fue la edad. La extensión tumoral no fue tomada en cuenta ya que como se describió, no está adecuadamente realizado el estadiaje en ningún paciente. El grupo de alto riesgo cuenta con la totalidad de los casos de mortalidad, esto, agregado a una sobrevida de un 100% en el grupo estándar, indica que a pesar de que no se realizó una extensión tumoral completa, el comportamiento clínico de los pacientes coincide con el grupo en el que fueron clasificados.
- La sobrevida en pacientes de AR es similar que la reportada en otras series, en centros en los que no se cuenta con problemáticas como las siguientes: la falta en ese periodo de un protocolo intenso de quimioterapia para retraso de radioterapia, TAPH en tumores SNC, la falta de IHQ en ese periodo para INI 1 y el pico con mayor incidencia de pacientes menores de 3 años en el primer año.

- El brazo del protocolo de quimioterapia post-radioterapia, presentó significativamente mayor toxicidad hematológica si se compara con la pre-radioterapia.
- Al no tener una extensión tumoral completa y, por lo tanto, una clasificación de riesgo adecuada y confiable, además del medicamento requerido (lomustine), a todos los pacientes se les administró quimioterapia y radioterapia de alto riesgo, aumentando así los efectos secundarios de ambas terapias en los pacientes.
- La progresión tumoral durante tratamiento fue relativamente baja en frecuencia y, se presentó principalmente en los menores de 3 años como es esperado.
- La probabilidad de sobrevivir en el HNN de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma en general es alta. Esta disminuye cuando el paciente tuvo resección incompleta, variante histológica indeterminada o anaplásico, infiltración leptomeníngea local reportada en el resultado de la biopsia del tumor y, cuando se catalogan dentro del grupo de alto riesgo, a pesar de una realización de estudios de extensión tumoral incompleta.
- Una gran mayoría de pacientes tuvo respuesta completa al tratamiento y se encuentran en remisión, el tipo histológico de mejor respuesta fue el indeterminado.
- La ausencia del marcador inmunohistoquímico INI 1 en el período donde se manejaron estos pacientes, impidió descartar la presencia del TTRA. Esto influye en un potencial subdiagnóstico de dicha malignidad en el sistema nervioso central. Esto es de importancia principalmente en los menores de 3 años de comportamiento errático. El logro de su adquisición reciente puede contribuirá a un diagnóstico oportuno en estos pacientes.

11. LIMITACIONES Y SEGOS

- La falta de estudios completos de extensión tumoral limitó el conocimiento real del estadio de cada paciente, así como su clasificación de riesgo correcta.
- La realización de los estudios de resonancia en los primeros años en centros privados dificultó en gran medida la obtención de reportes de resonancia.
- La falta de una clasificación de riesgo correcta podría alterar los resultados reales de esa y otras variables relacionados con esta variable.
- La historia clínica y los exámenes físicos neurológicos de ingreso de los pacientes impresionan haber sido en su mayoría incompletos. Se podría estar omitiendo información importante y, por lo tanto, generando un sesgo en la información de signos y síntomas.
- La ausencia del marcador inmunohistoquímico INI 1 en el período donde se manejaron estos pacientes, impidió descartar la presencia del TTRA.
- La falta de una determinación adecuada del sub tipo histológico crea un sesgo importante en este dato, el cual como ya se describió es de suma importancia en aspectos como pronóstico, mortalidad, progresión y sobrevida.

12. RECOMENDACIONES

- Incentivar en el personal de emergencias, neurocirugía y oncología, la realización de una historia clínica y examen físico completos para poder tener registros adecuados y poder hacer mejores descripciones semiológicas de los pacientes con tumores cerebrales.
- Interconsultar al servicio de oncología pediátrica cada vez que llegue al servicio de neurocirugía un paciente con un tumor cerebral para un manejo y planeamiento integral del mismo.
- Crear una hoja de evolución del paciente con diagnóstico de meduloblastoma, que se adjunte al expediente de quimioterapia, en la que se pueda valorar de forma gráfica la realización de la extensión tumoral completa, el grado de resección quirúrgica, la clasificación de riesgo confiable, el protocolo de tratamiento a utilizar, las complicaciones registradas, entre otros.
- Continuar incluyendo en panel de inmunohistoquímica el marcador INI1 a todos los tumores cerebrales, principalmente los de fosa posterior que sean sospechosos de PNET del SNC.
- Realizar durante la primera consulta oncológica la descripción correcta del grupo de riesgo al que pertenece el paciente según los estudios realizados y actualizarla según se complete la extensión tumoral.
- En caso de realizar TAC en el HNN principalmente en horas de guardia o en el postoperatorio, que sea contrastado (después de descartar las complicaciones postoperatorias pertinentes) y solicitar siempre el reporte radiológico.

- Realizar de forma rutinaria a todos los pacientes con una tumoración de fosa posterior, una vez estabilizados (en caso de presentarse con HTIC), una RM de neuroeje completo como parte del planeamiento quirúrgico y de su abordaje de extensión tumoral al diagnóstico, previo a la cirugía.
- Realizar de forma rutinaria a todos los pacientes al presentarse, una vez controlada la HITC, la toma de LCR en búsqueda de células tumorales previo a la cirugía o en su defecto, de 10 a 14 días posterior a la misma.
- Realizar estudios de imágenes contrastados en el postoperatorio, ya sea TAC o preferiblemente RM, para valorar la presencia de restos tumorales postquirúrgicos.
- Realizar los estudios de inmunohistoquímica y biología molecular respectivos a los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma para poder categorizarlos en los nuevos grupos moleculares.
- Una vez que se hayan realizado de forma completa los estudios de extensión tumoral en los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, además de una estratificación confiable del grupo de riesgo, tratar a los pacientes con las dosis de quimioterapia y radioterapia según el grupo de riesgo al que correspondan.
- Realizar la solicitud al departamento de farmacia del medicamento Lomnustine, para poder implementar el protocolo de quimioterapia de riesgo estándar.

13. ANEXOS

Anexo 1: Gráficos

GRÁFICO 1: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DEL SEXO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)

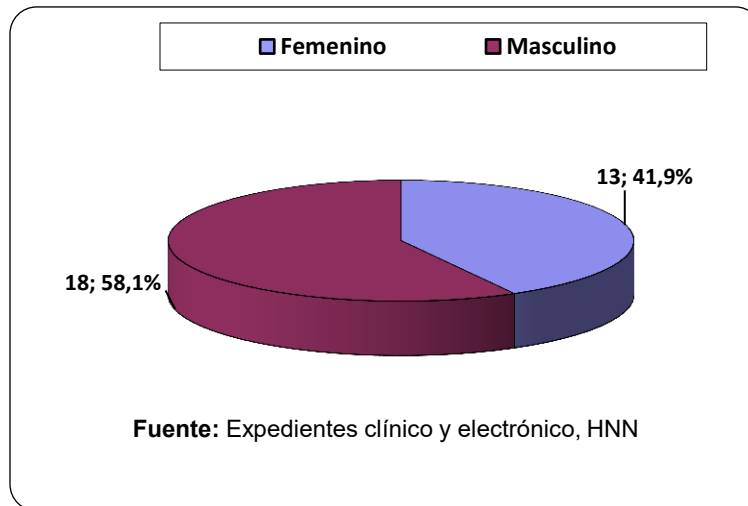


GRÁFICO 2: ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA EDAD AL DIAGNÓSTICO (AÑOS) DE LOS PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA, SEGÚN SEXO. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)

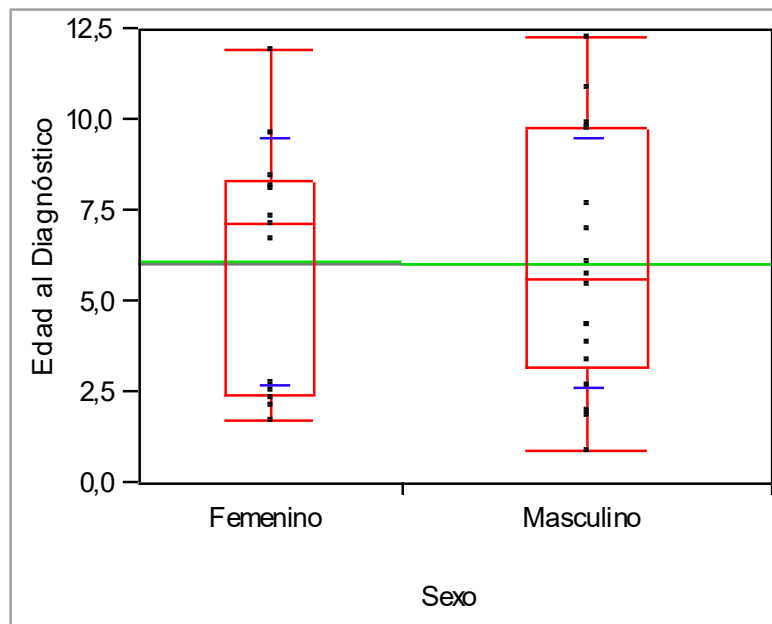
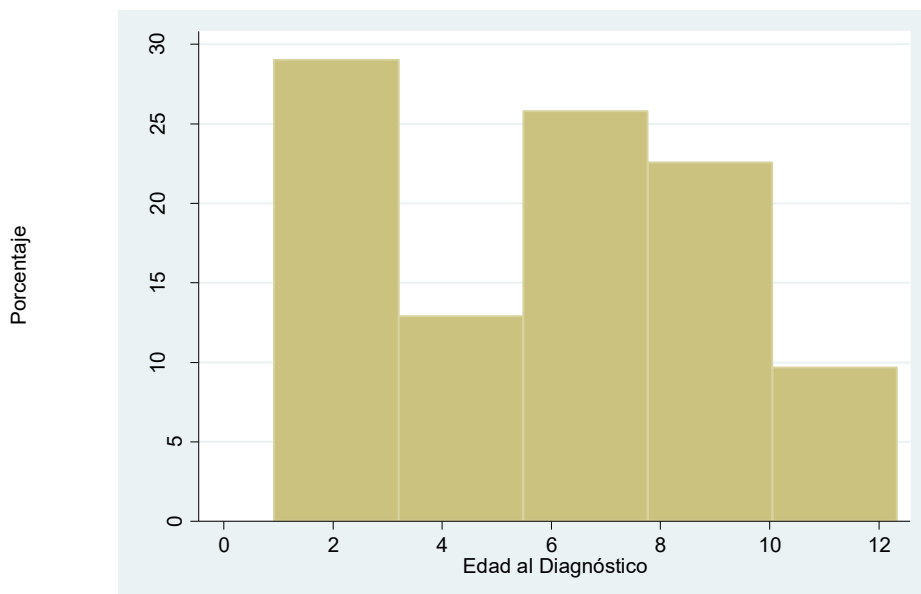
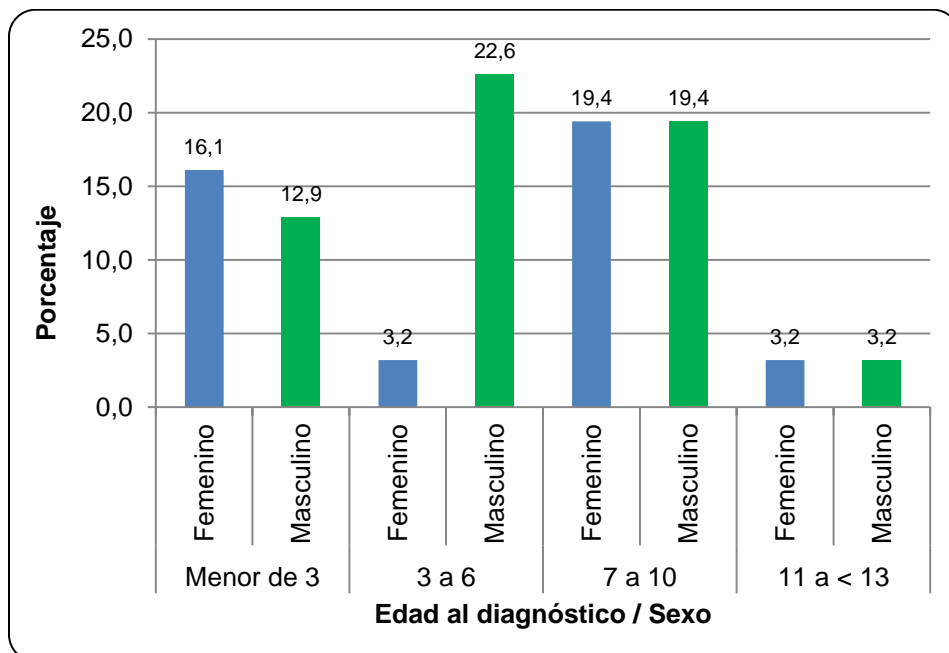


GRÁFICO 3: HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE LA EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



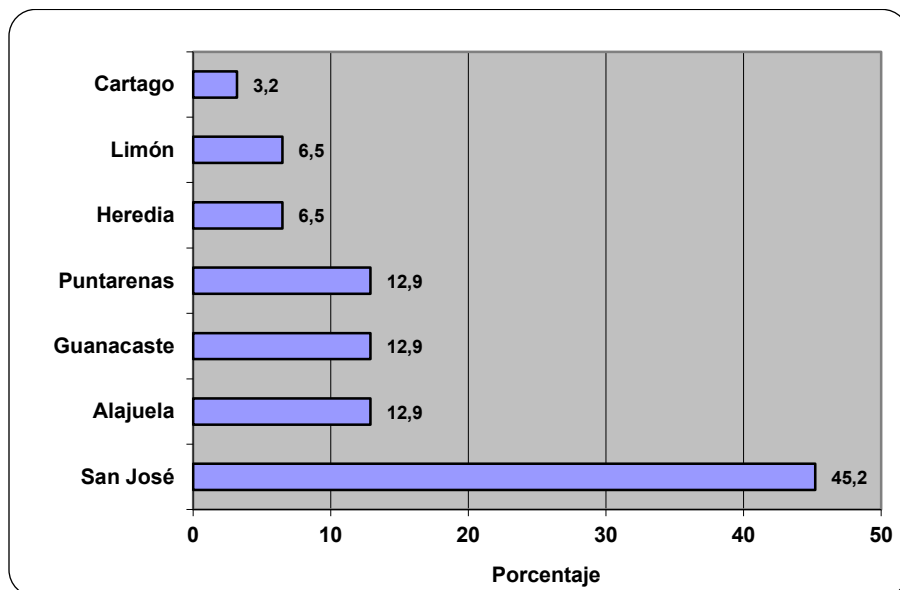
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 4: EDAD AL DIAGNÓSTICO AGRUPADA SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



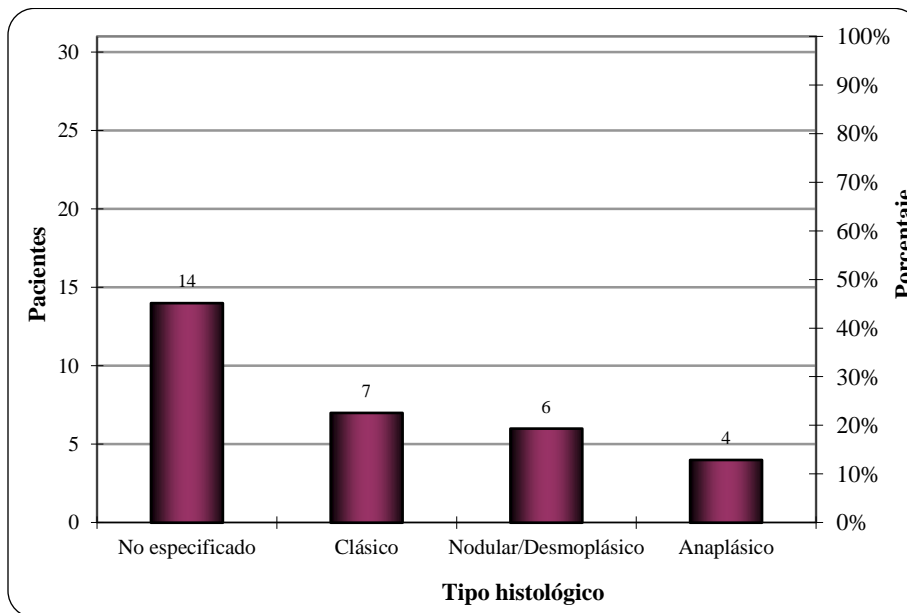
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 5: PROVINCIA DE RESIDENCIA DE LOS PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



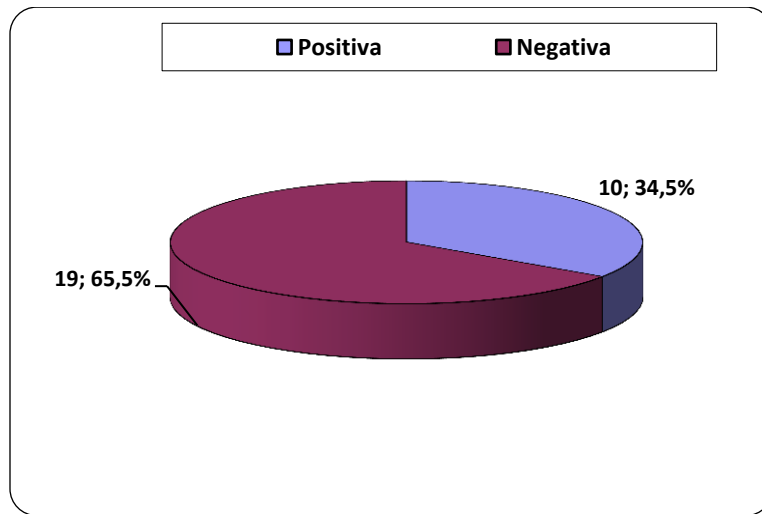
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 6: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE TIPO HISTOLÓGICO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



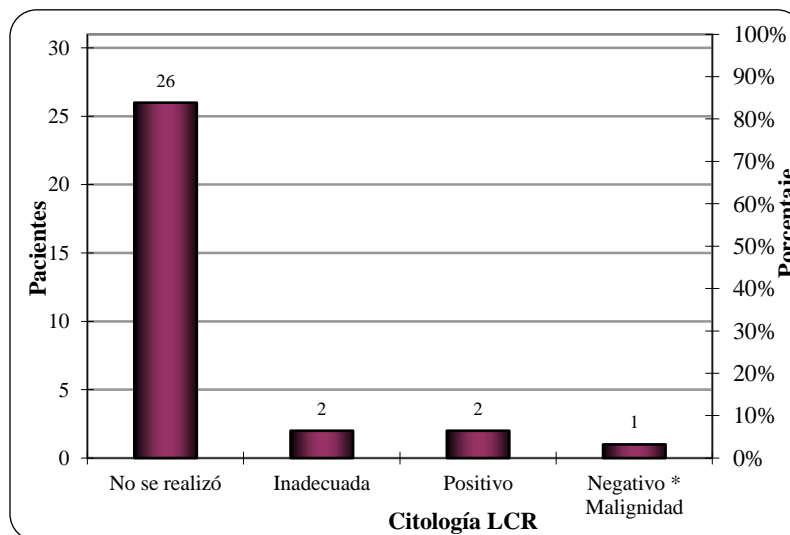
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 7: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA INFILTRACIÓN LEPTOMENINGEA POR BIOPSIA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 29 PACIENTES)



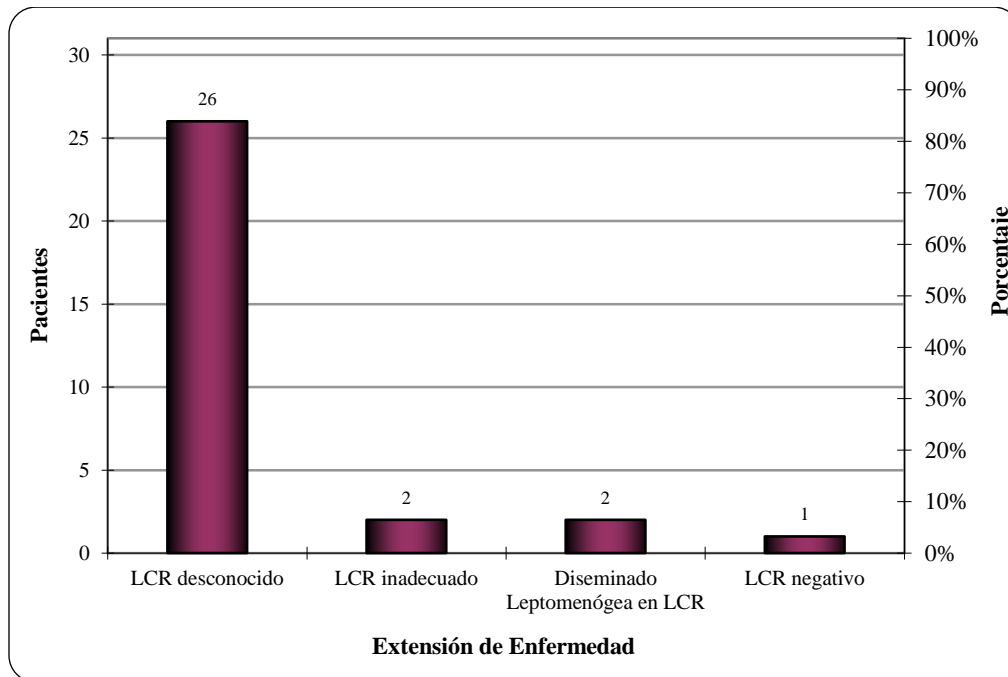
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 8: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA CITOLOGÍA LCR. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



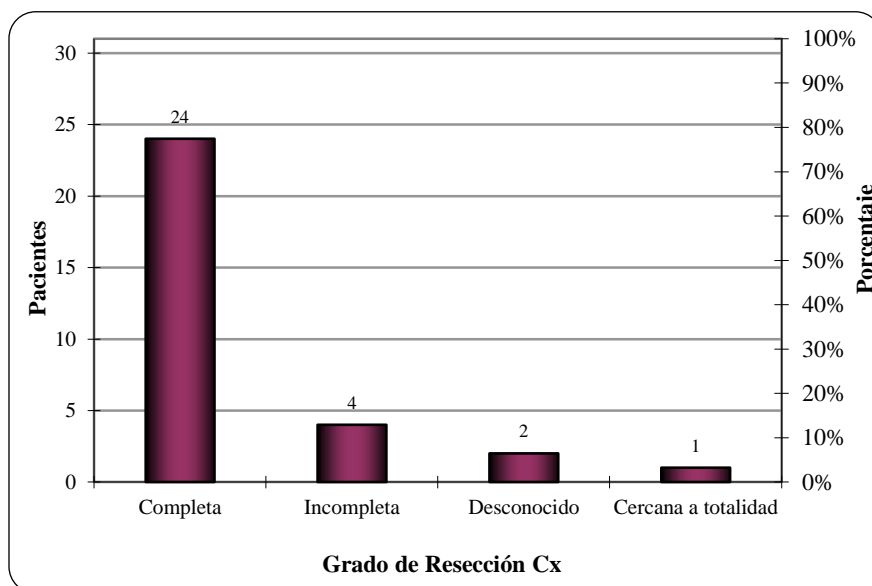
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 9: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA EXTENSIÓN DE ENFERMEDAD. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



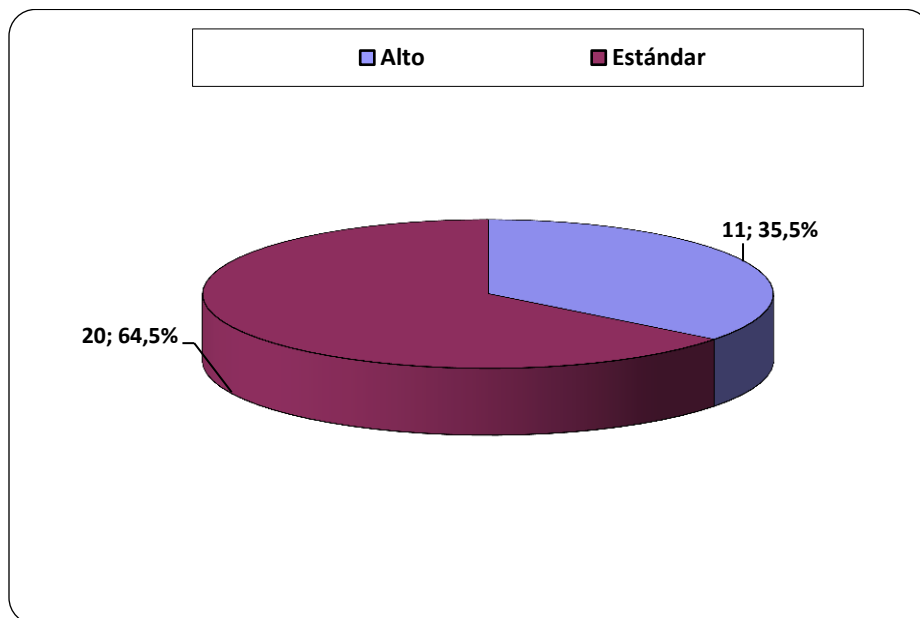
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 10: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DEL GRADO DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



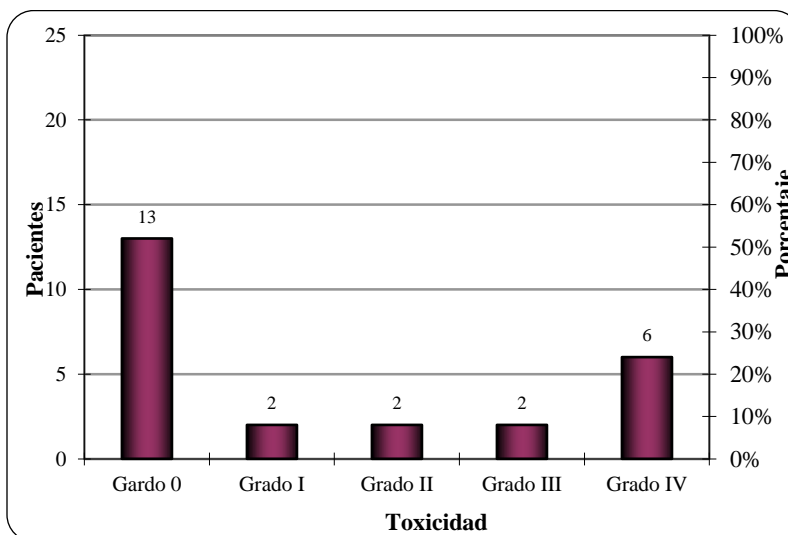
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 11: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DEL GRUPO DE RIESGO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



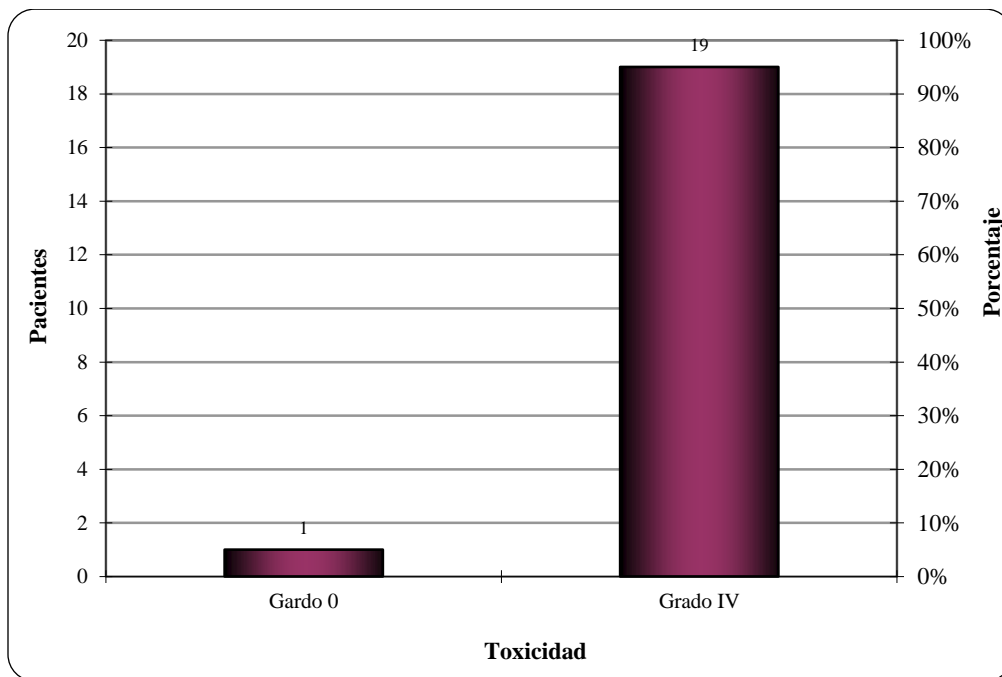
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 12: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA MÁXIMA TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA PRE RADIOTERAPIA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 25 PACIENTES)



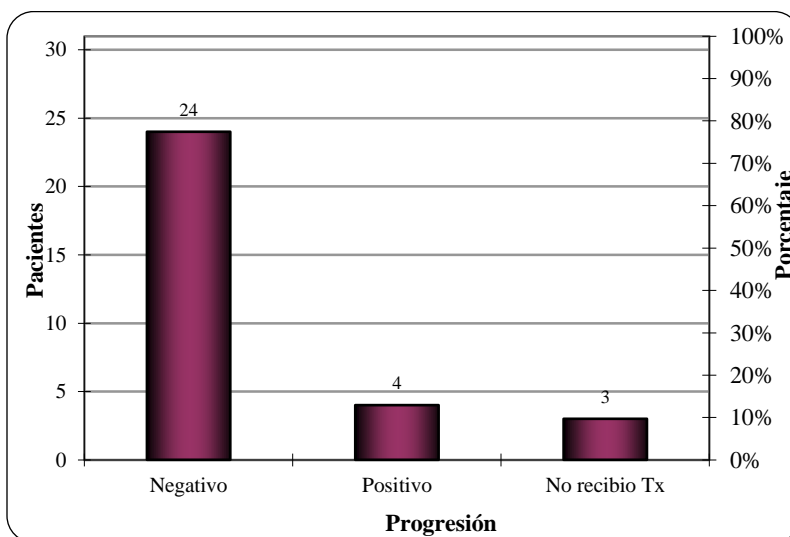
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 13: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA MÁXIMA TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA POS RADIOTERAPIA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 20 PACIENTES)



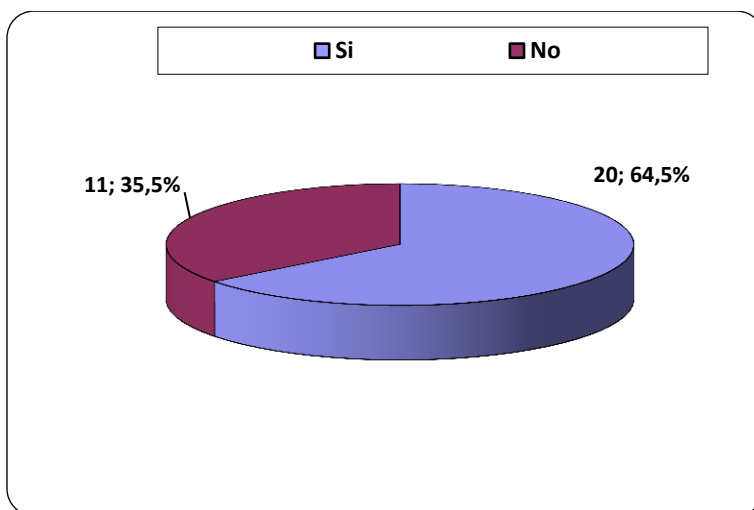
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 14: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 25 PACIENTES)



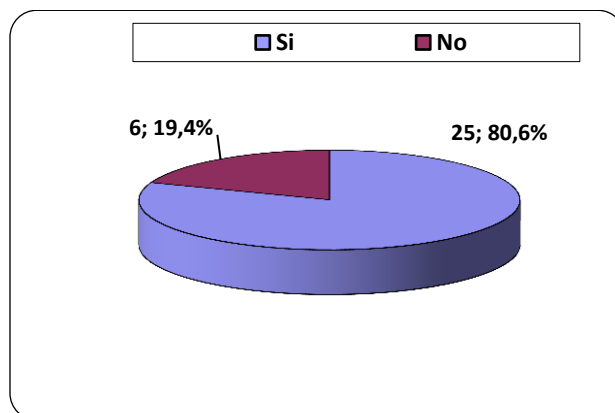
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 15: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DEL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



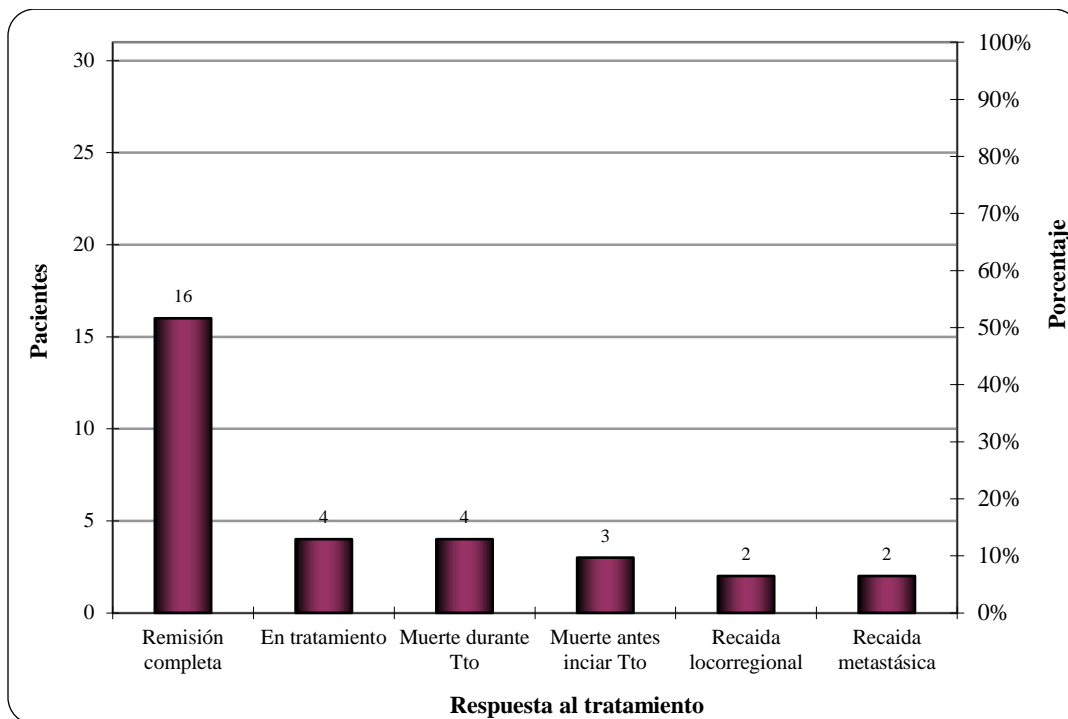
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 16: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA RADIOTERAPIA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



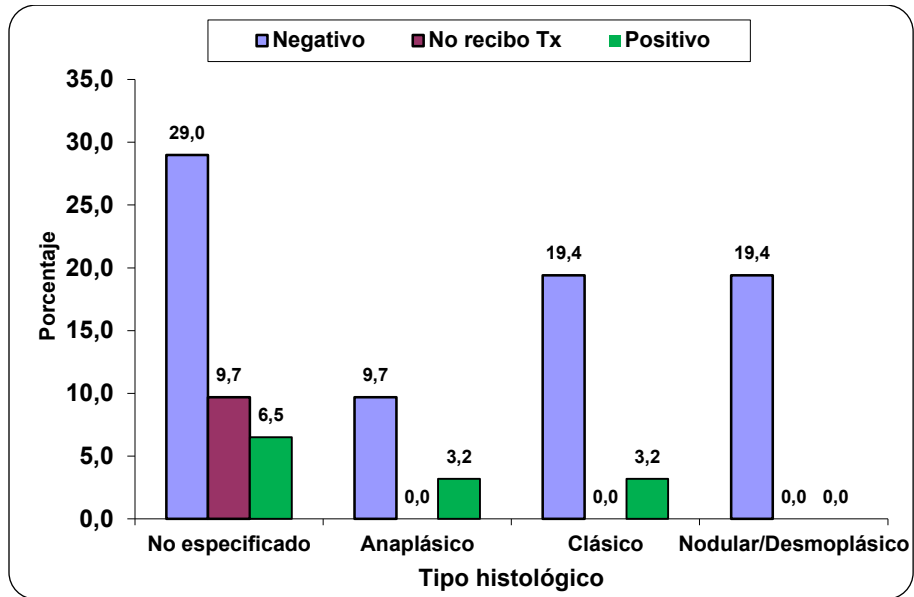
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 17: DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



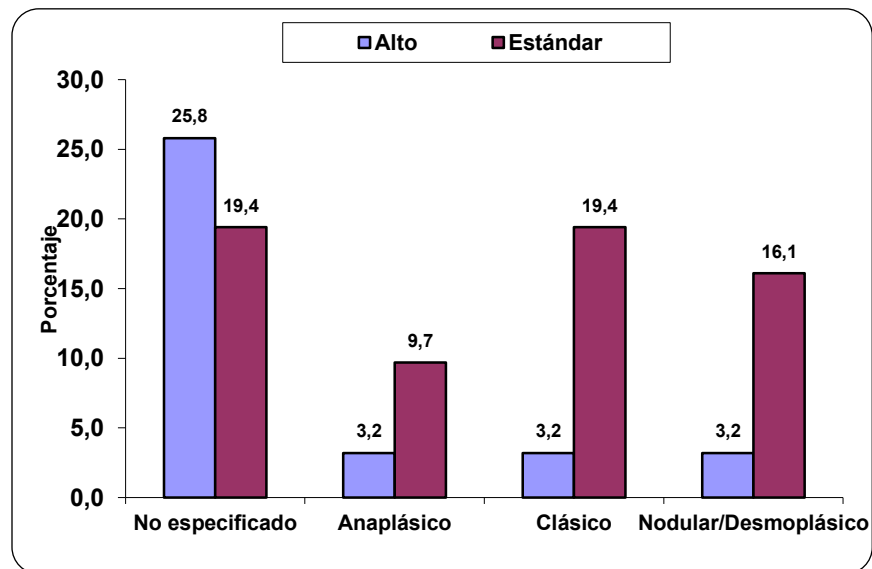
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 18: RELACIÓN ENTRE EL TIPO HISTOLÓGICO CON LA PROGRESIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



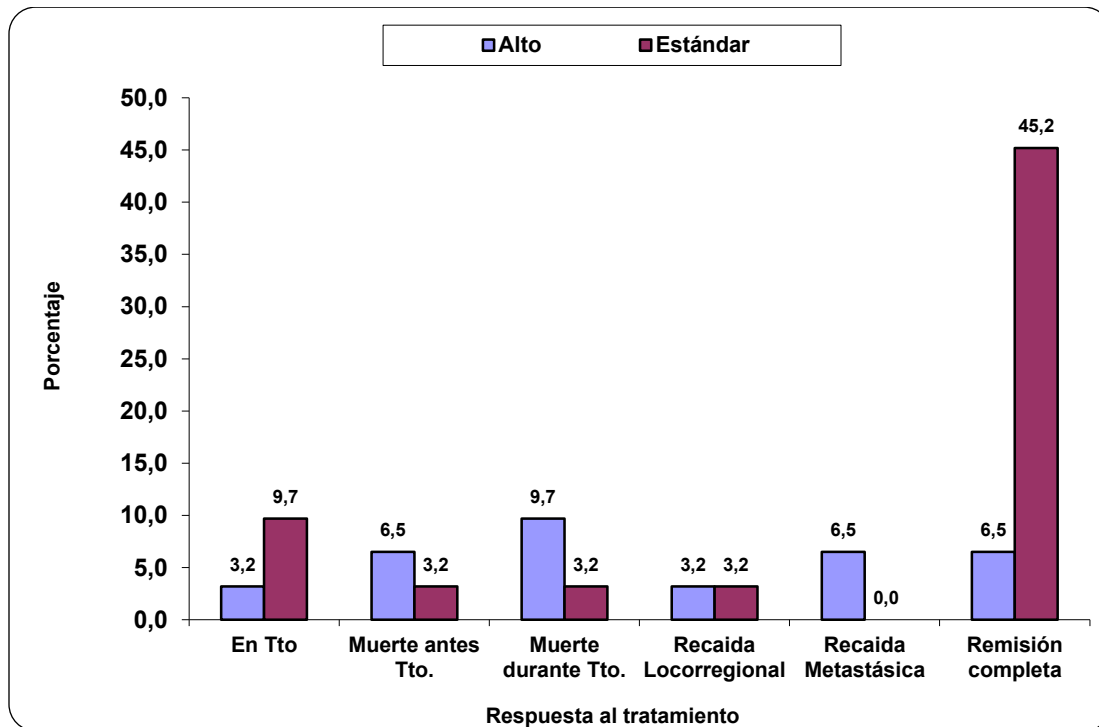
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 19: RELACIÓN ENTRE EL TIPO HISTOLÓGICO CON EL GRUPO DE RIESGO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



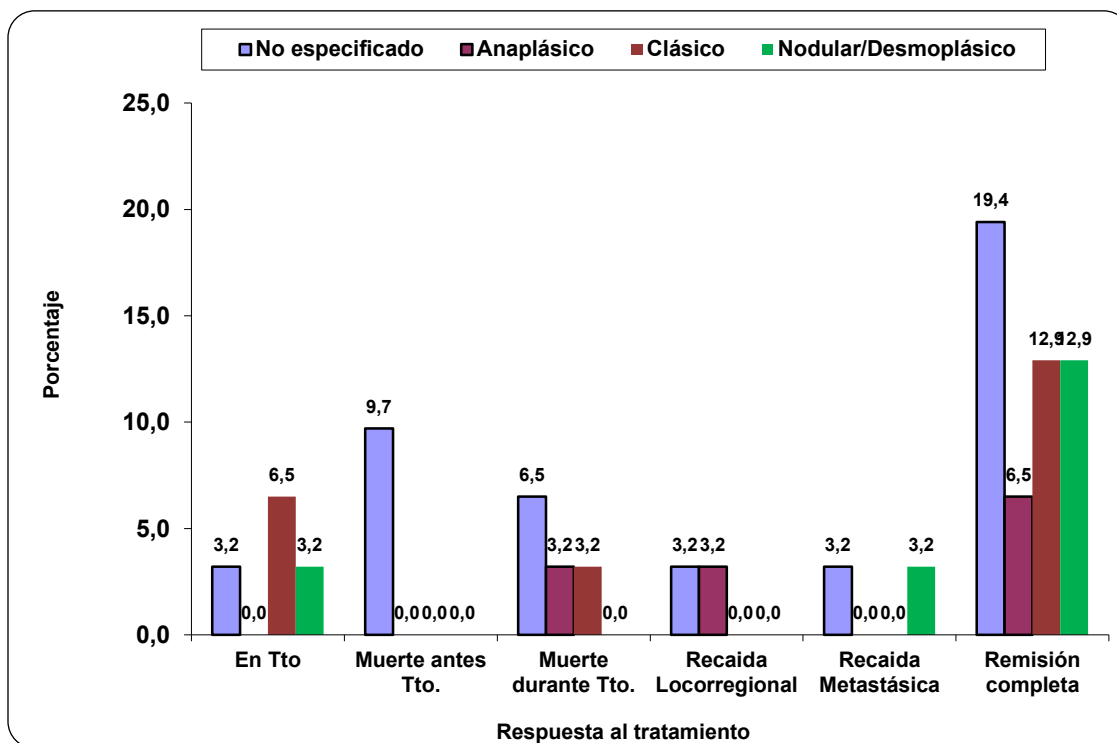
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 20: RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON EL GRUPO DE RIESGO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



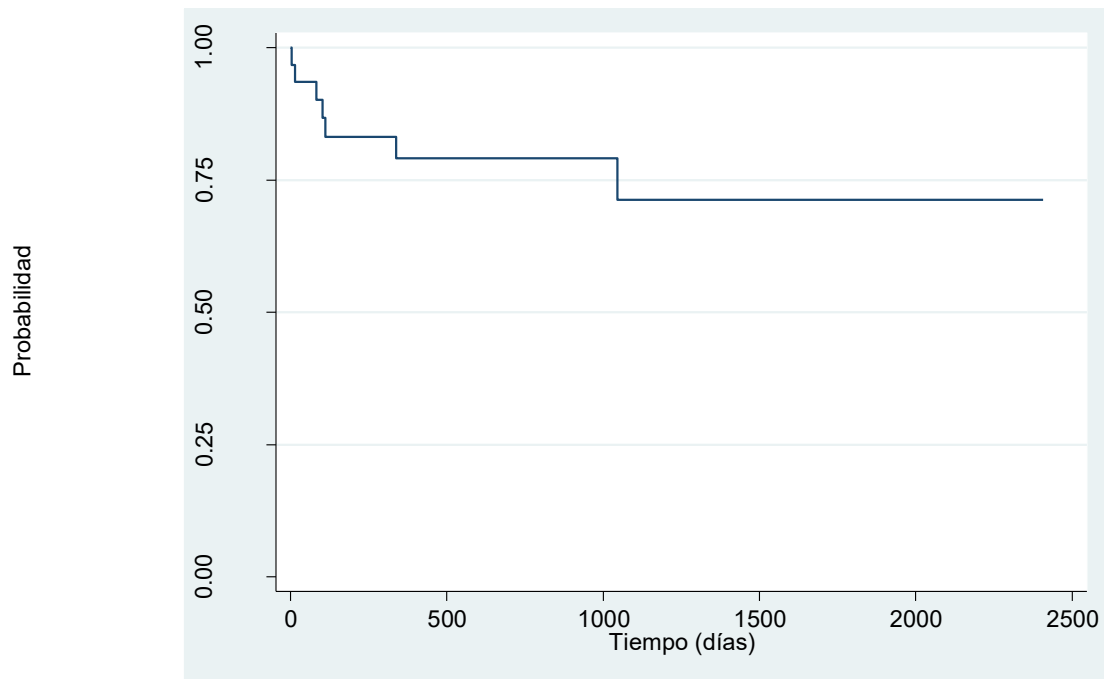
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 21: RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON EL TIPO HISTOLÓGICO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



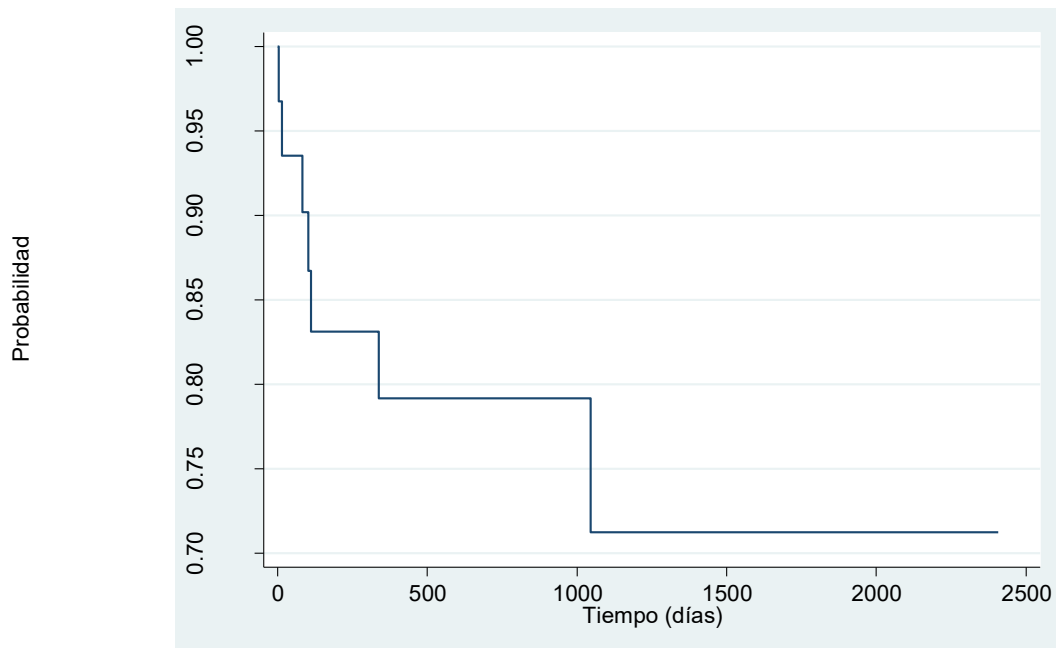
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 22: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MEDULOBLASTOMA, DESDE LA FECHA DE DIAGNÓSTICO HASTA LA FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO (31-12-2015). HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



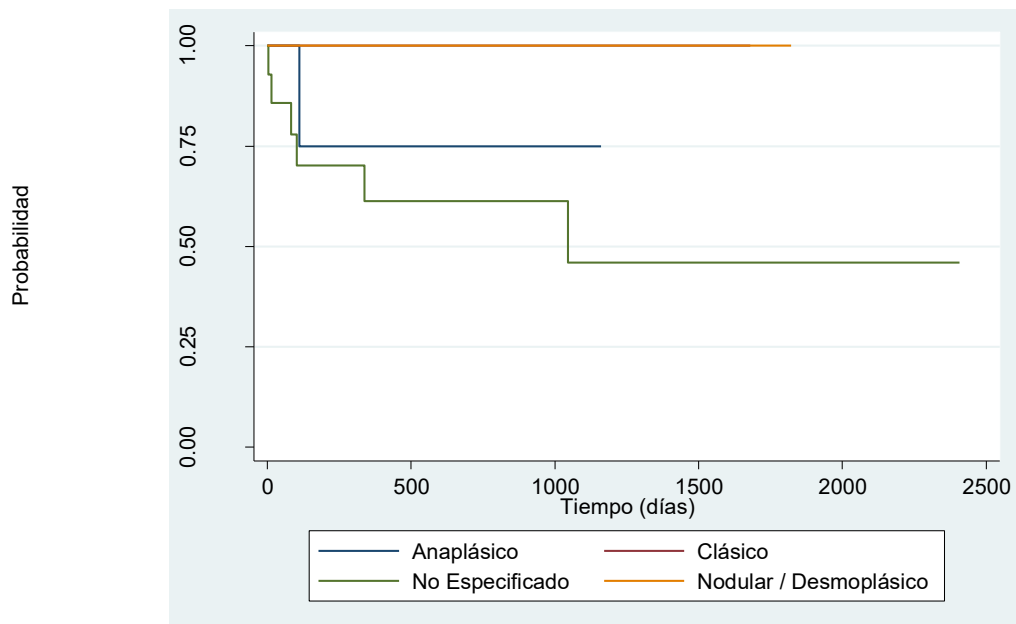
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 23: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MEDULOBLASTOMA, DESDE LA FECHA DE DIAGNÓSTICO HASTA LA FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO (31-12-2015). HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



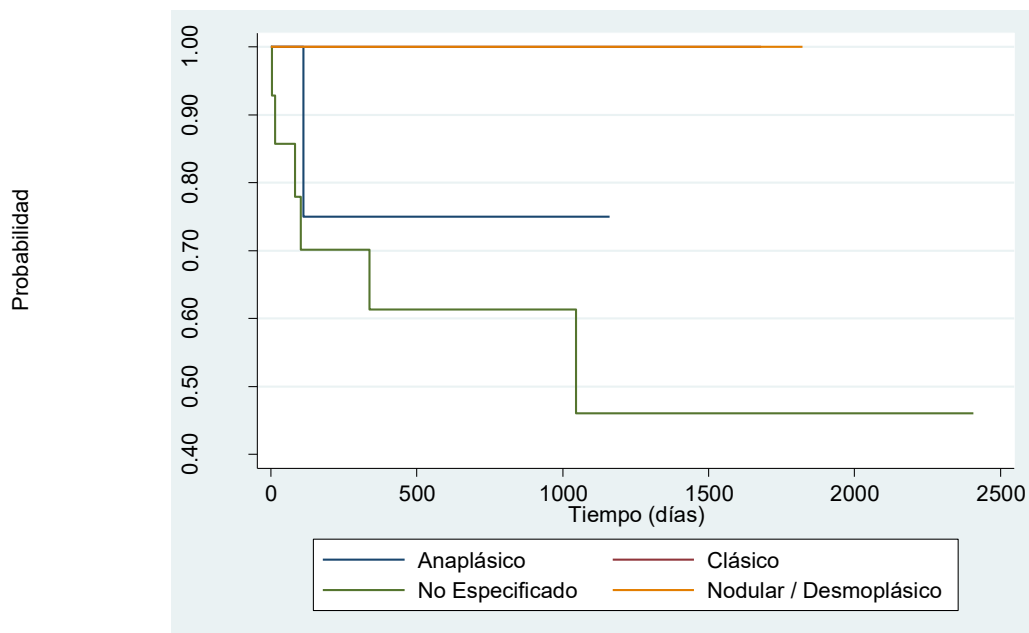
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 23: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MEDULOBLASTOMA, DESDE LA FECHA DE DIAGNÓSTICO HASTA LA FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO (31-12-2015), SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



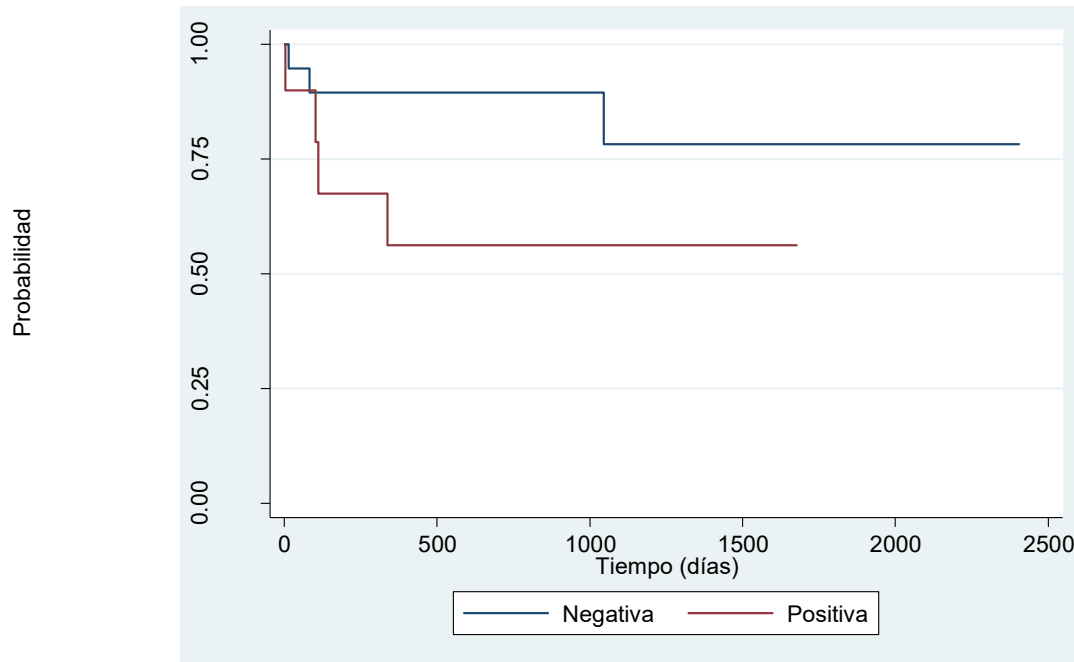
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 25: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MEDULOBLASTOMA, DESDE LA FECHA DE DIAGNÓSTICO HASTA LA FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO (31-12-2015), SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



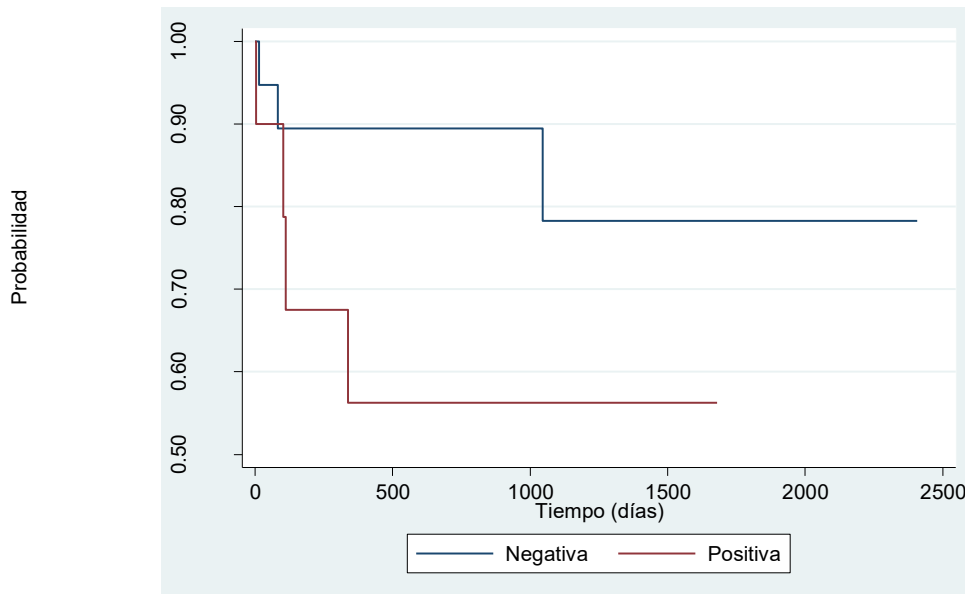
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 26: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MEDULOBLASTOMA, DESDE LA FECHA DE DIAGNÓSTICO HASTA LA FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO (31-12-2015), SEGÚN INFILTRACIÓN LEPTOMENINGEA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



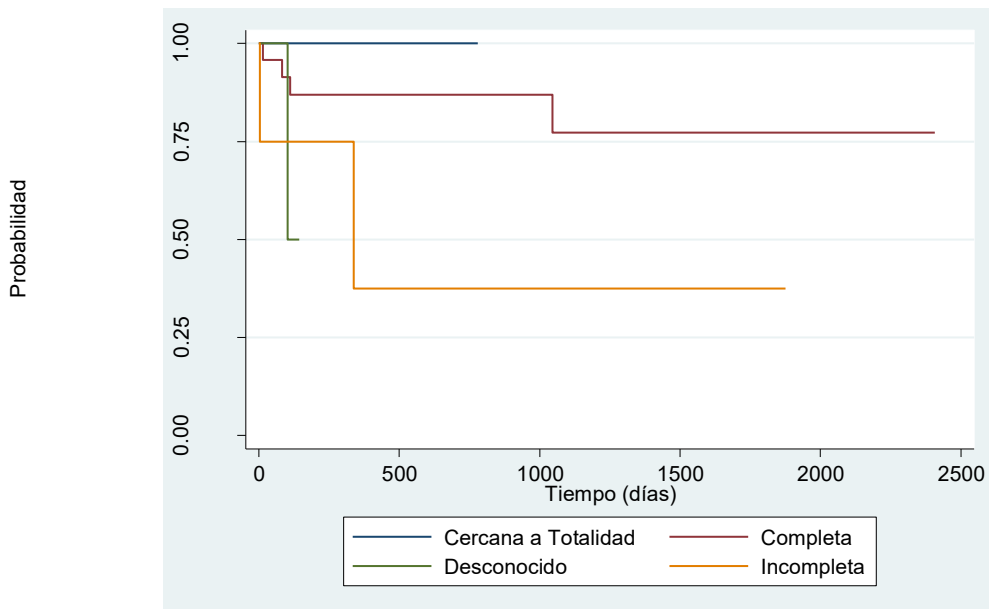
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 24: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MEDULOBLASTOMA, DESDE LA FECHA DE DIAGNÓSTICO HASTA LA FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO (31-12-2015), SEGÚN INFILTRACIÓN LEPTOMENINGEA. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



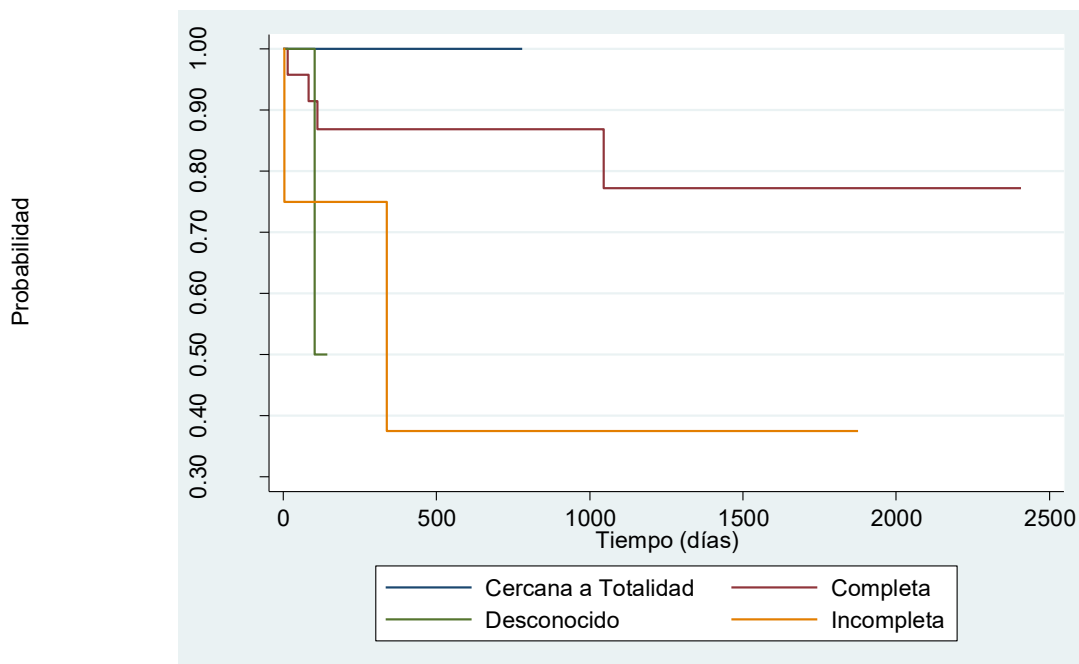
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 25: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MEDULOBLASTOMA, DESDE LA FECHA DE DIAGNÓSTICO HASTA LA FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO (31-12-2015), SEGÚN GRADO DE RESECCIÓN Cx (NEUROCIRUJANO). HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



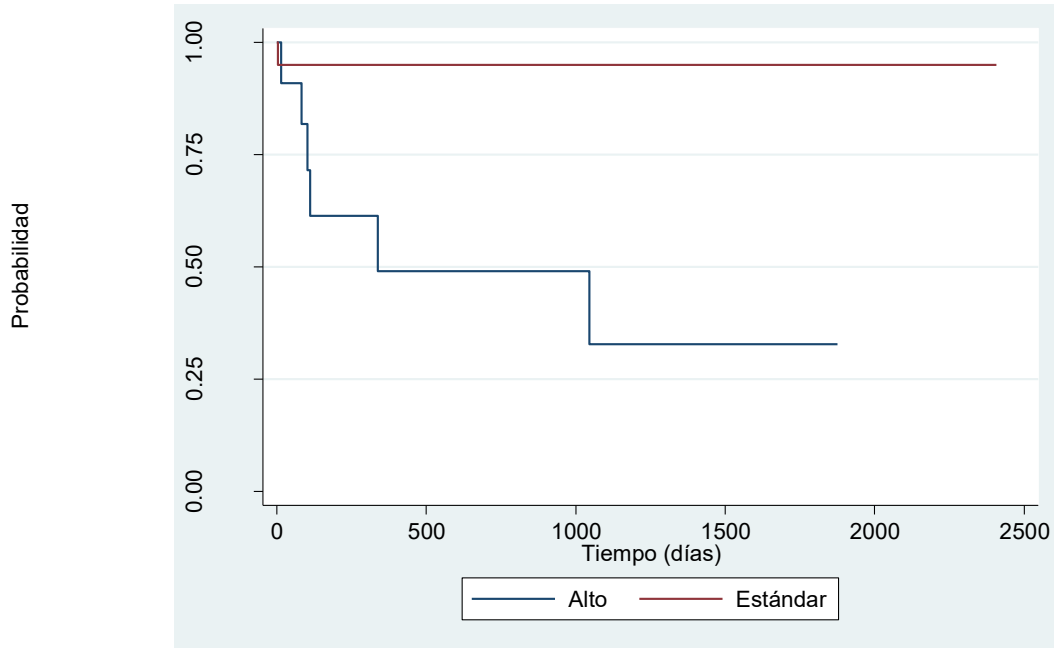
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 26: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MEDULOBLASTOMA, DESDE LA FECHA DE DIAGNÓSTICO HASTA LA FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO (31-12-2015), SEGÚN GRADO DE RESECCIÓN Cx (NEUROCIRUJANO). HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



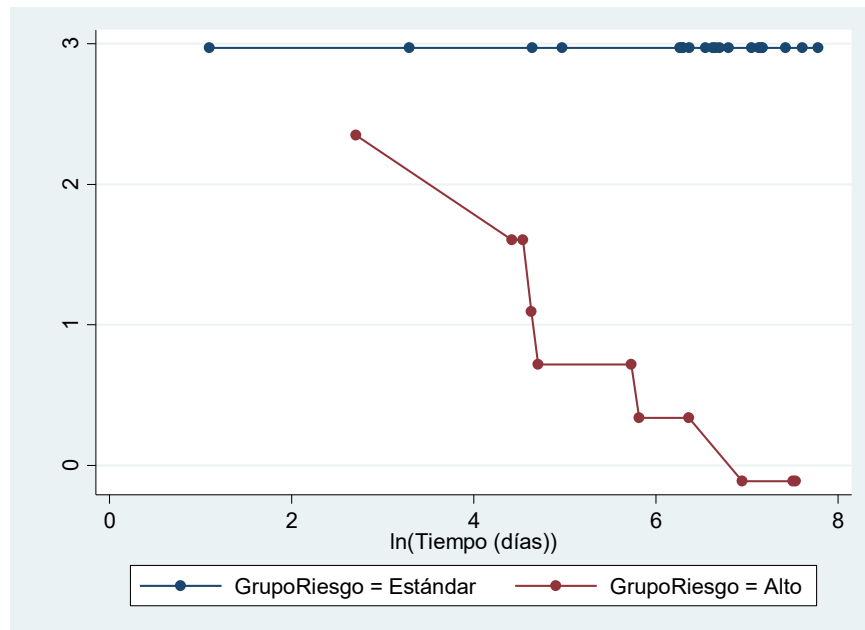
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 27: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MEDULOBLASTOMA, DESDE LA FECHA DE DIAGNÓSTICO HASTA LA FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO (31-12-2015), SEGÚN GRUPO DE RIESGO. HNN. 2009 AL 2015. (N = 31 PACIENTES)



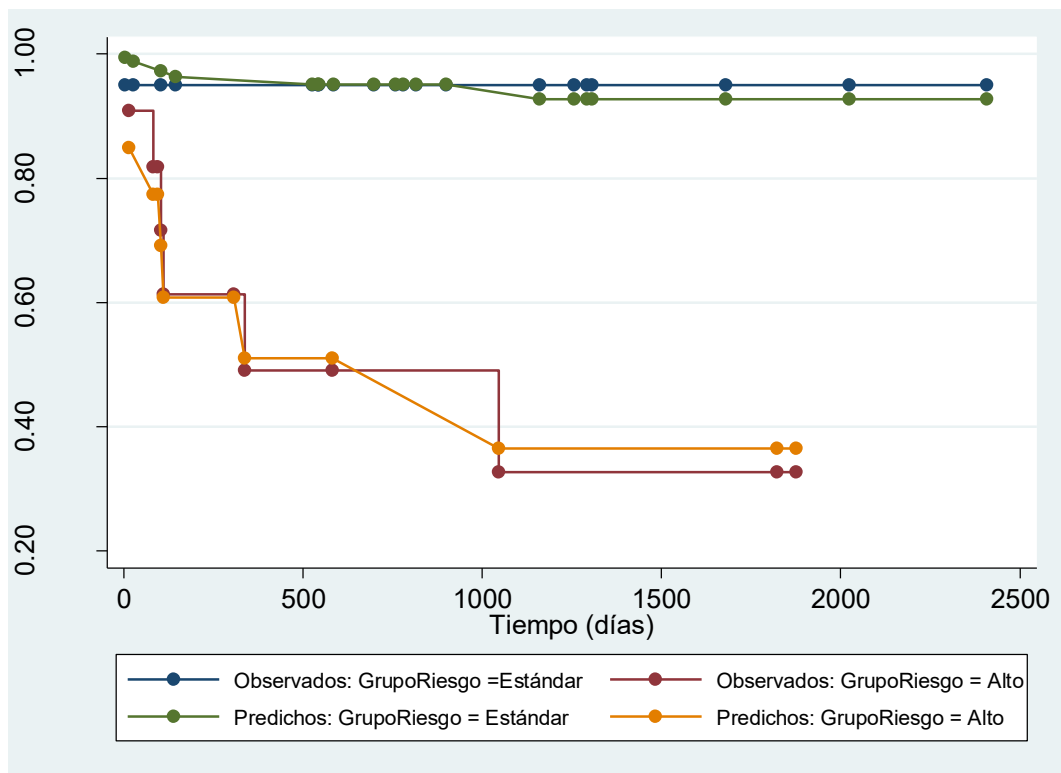
Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 28: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA EL GRUPO DE RIESGO. HNN. 2009 AL 2015.



Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

GRÁFICO 29: FUNCIÓN DE SOBREVIDA PARA EL GRUPO DE RIESGO OBSERVADA Y ESTIMADA.
HSJD. 2009 AL 2015.



Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Anexo 2: Cuadros

Cuadro 1: Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) de los pacientes con meduloblastoma, según sexo. HNN. 2009 al 2015. (N = 31 pacientes)

Sexo	Pacientes	Promedio	D. Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Femenino	13	6,1	3,4	1,7	12,0	2,5	7,2	8,4
Masculino	18	6,1	4,4	0,9	12,3	3,2	5,7	9,8
Total	31	6,1	3,3	0,9	12,3	2,7	6,2	8,5

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 2: Tasas de incidencia de mortalidad general para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015). HNN. 2009-2015. (N = 31 pacientes)

Total de pacientes	Tasas de incidencia de mortalidad		
	por 1000 personas - día	por 1000 personas - mes	por 1000 personas - año
	0,3	8,8	106,8

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 3: Estadísticas descriptivas de sobrevida para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según grado histológico. HNN. 2009-2015.

Tipo Histológico	Casos	Estadísticas de sobrevida								
		Promedio			Mediana			Máximo		
		Días	Meses	Años	Días	Meses	Años	Días	Meses	Años
Anaplásico	4	732,2	24,4	2,0	829,0	27,6	2,3	1160,0	38,7	3,2
Clásico	7	854,1	28,5	2,3	816,0	27,2	2,2	1679,0	56,0	4,6
No Especificado	14	707,1	23,6	1,9	440,0	14,7	1,2	2408,0	80,3	6,6
Nodular / Desmoplásico	6	854	28,5	2,3	682,5	22,8	1,9	1822,0	60,7	5,0

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 4: Tasas de incidencia de mortalidad para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según tipo histológico. HNN. 2009-2015. (N = 31 pacientes)

Tipo histológico	Pacientes	Tasas de incidencia de mortalidad		
		por 1000 personas - día	por 1000 personas - mes	por 1000 personas - año
Anaplásico	4	0,3	10,2	124,6
Clásico	7	0,0	0,0	0,0
No Especificado	14	0,6	18,2	221,2
Nodular / Desmoplásico	6	0,0	0,0	0,0

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 5: Tasas de incidencia de mortalidad para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según infiltración leptomenígea. HNN. 2009-2015. (N = 29 pacientes)

Infiltración Leptomeningea	Pacientes	Tasas de incidencia de mortalidad		
		por 1000 personas - día	por 1000 personas - mes	por 1000 personas - año
Negativa	19	0,2	5,3	64,4
Positiva	10	0,7	21,0	255,2

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 6: Estadísticas descriptivas de sobrevida para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según grado de resección Cx (Neurocirujano). HNN. 2009-2015.

Grado Resección Cx	Casos	Estadísticas de sobrevida								
		Promedio			Mediana			Máximo		
		Días	Meses	Años	Días	Meses	Años	Días	Meses	Años
Cercana a totalidad	1	780	26,0	2,1	780,0	26,0	2,1	780,0	26,0	2,1
Completa	24	858,1	28,6	2,4	728,0	24,3	2,0	2408,0	80,3	6,6
Desconocido	2	123,5	4,1	0,3	123,5	4,1	0,3	144,0	4,8	0,4
Incompleta	4	577,5	19,3	1,6	215,5	7,2	0,6	1876,0	62,5	5,1

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 7: Tasas de incidencia de mortalidad para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según tipo histológico. HNN. 2009-2015. (N = 31 pacientes)

Grado Resección Cx	Pacientes	Tasas de incidencia de mortalidad		
		por 1000 personas - día	por 1000 personas - mes	por 1000 personas - año
Cercana a totalidad	1	0,0	0,0	0,0
Completa	24	0,2	5,8	70,9
Desconocido	2	4,0	121,4	1477,7
Incompleta	4	0,9	26,0	316,0

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 8: Tasas de incidencia de mortalidad para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según infiltración leptomenigea. HNN. 2009-2015. (N = 29 pacientes)

Grupo de riesgo	Pacientes	Tasas de incidencia de mortalidad		
		por 1000 personas - día	por 1000 personas - mes	por 1000 personas - año
Alto	11	0,9	28,2	343,4
Estándar	20	0,6	1,7	20,8

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 9: Descripción de las variables predictoras a utilizar en el modelo de regresión de Cox al momento del diagnóstico. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009-2015.

Variable	Descripción	Códigos / Valores
Edad al diagnóstico (años)	Edad del paciente al momento del diagnóstico	0,0 a 12,9
Sexo	Sexo del paciente	1 = Masculino
		0 = Femenino (Referencia)
Tipo Histológico		No especificado
		Clásico
		Nodular / Desmoplásico
		Anaplásico (Referencia)
Infiltración Leptomeningea		1 = Positiva
		0 = Negativa (Referencia)
Grado de Resección Cx (Neurocirugía)		Completa
		Incompleta
		Desconocido
		Cercana a totalidad

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 10: Mejor modelo de riesgos proporcionales. Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. HNN. 2009-2015.

Tiempo	Razón Riesgo	Error Estándar	z	P > z	Intervalo de Confianza al 95%	
					L. Inferior	L. Superior
Grupo de riesgo	13,25	14,35	2,39	0,017	1,585838	110,6835

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 11: Prueba de riesgos proporcionales para cada una de las variables incluidas en el modelo. HNN. 2009 al 2015.

Variable	rho	Chi-cuadrado	Grados libertad	Prob>Chi2
Grupo de riesgo	0,30444	0,69	1	0,4063
Prueba global		0,69	1	0,4063

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Cuadro 122: Signos y síntomas presentes al diagnóstico. HNN. 2009 al 2015.

Signo o Síntoma	Número	Porcentaje
Cefalea	29	93%
Vómitos	29	93%
Ataxia	29	93%
Edema de papila	24	77%
Par Craneal	7	22%
Nistagmus	6	19%
Somnolencia	6	19%
Pérdida de peso	6	19%
Astenia / Adinamia	6	19%

Fuente: Expedientes clínico y electrónico, HNN

Anexo 3

Listado de la función de sobrevida para los pacientes diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015). HNN. 2009-2015.

Time	Total	Beg. Fail	Lost	Net	Survivor Function	Error	Std. [95% Conf. Int.]
3	31	1	0		0.9677	0.0317	0.7923 0.9954
15	30	1	0		0.9355	0.0441	0.7659 0.9835
27	29	0	1		0.9355	0.0441	0.7659 0.9835
83	28	1	0		0.9021	0.0537	0.7262 0.9673
94	27	0	1		0.9021	0.0537	0.7262 0.9673
103	26	1	0		0.8674	0.0619	0.6839 0.9481
104	25	0	1		0.8674	0.0619	0.6839 0.9481
111	24	1	0		0.8312	0.0690	0.6402 0.9262
144	23	0	1		0.8312	0.0690	0.6402 0.9262
308	22	0	1		0.8312	0.0690	0.6402 0.9262
337	21	1	0		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
527	20	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
543	19	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
544	18	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
582	17	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
585	16	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
698	15	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
758	14	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
780	13	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
816	12	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
900	11	0	1		0.7917	0.0763	0.5920 0.9011
1046	10	1	0		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620
1160	9	0	1		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620
1256	8	0	1		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620
1292	7	0	1		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620
1306	6	0	1		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620
1679	5	0	1		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620
1822	4	0	1		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620
1876	3	0	1		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620
2025	2	0	1		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620
2408	1	0	1		0.7125	0.1017	0.4612 0.8620

Anexo 4

Listado de la función de sobrevida para los pacientes diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según tipo histológico. HNN. 2009-2015.

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	

Anaplásico							
111	4	1	0	0.7500	0.2165	0.1279	0.9605
758	3	0	1	0.7500	0.2165	0.1279	0.9605
900	2	0	1	0.7500	0.2165	0.1279	0.9605
1160	1	0	1	0.7500	0.2165	0.1279	0.9605
Clásico							
94	7	0	1	1.0000	.	.	.
144	6	0	1	1.0000	.	.	.
698	5	0	1	1.0000	.	.	.
816	4	0	1	1.0000	.	.	.
1256	3	0	1	1.0000	.	.	.
1292	2	0	1	1.0000	.	.	.
1679	1	0	1	1.0000	.	.	.
No Especificado							
3	14	1	0	0.9286	0.0688	0.5908	0.9896
15	13	1	0	0.8571	0.0935	0.5394	0.9622
27	12	0	1	0.8571	0.0935	0.5394	0.9622
83	11	1	0	0.7792	0.1129	0.4590	0.9232
103	10	1	0	0.7013	0.1257	0.3849	0.8765
308	9	0	1	0.7013	0.1257	0.3849	0.8765
337	8	1	0	0.6136	0.1372	0.3019	0.8194
543	7	0	1	0.6136	0.1372	0.3019	0.8194
544	6	0	1	0.6136	0.1372	0.3019	0.8194
582	5	0	1	0.6136	0.1372	0.3019	0.8194
1046	4	1	0	0.4602	0.1680	0.1421	0.7345
1876	3	0	1	0.4602	0.1680	0.1421	0.7345
2025	2	0	1	0.4602	0.1680	0.1421	0.7345
2408	1	0	1	0.4602	0.1680	0.1421	0.7345
Nodular / Desmoplásico							
104	6	0	1	1.0000	.	.	.
527	5	0	1	1.0000	.	.	.
585	4	0	1	1.0000	.	.	.
780	3	0	1	1.0000	.	.	.
1306	2	0	1	1.0000	.	.	.
1822	1	0	1	1.0000	.	.	.

Anexo 5

Listado de la función de sobrevivencia para los pacientes diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), Infiltración Lepto Meningea (Neurocirujano). HNN. 2009-2015.

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
Negativa							
15	19	1	0	0.9474	0.0512	0.6812	0.9924
83	18	1	0	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
94	17	0	1	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
104	16	0	1	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
144	15	0	1	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
308	14	0	1	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
543	13	0	1	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
544	12	0	1	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
582	11	0	1	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
758	10	0	1	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
780	9	0	1	0.8947	0.0704	0.6408	0.9726
1046	8	1	0	0.7829	0.1214	0.4286	0.9317
1256	7	0	1	0.7829	0.1214	0.4286	0.9317
1292	6	0	1	0.7829	0.1214	0.4286	0.9317
1306	5	0	1	0.7829	0.1214	0.4286	0.9317
1822	4	0	1	0.7829	0.1214	0.4286	0.9317
1876	3	0	1	0.7829	0.1214	0.4286	0.9317
2025	2	0	1	0.7829	0.1214	0.4286	0.9317
2408	1	0	1	0.7829	0.1214	0.4286	0.9317
Positiva							
3	10	1	0	0.9000	0.0949	0.4730	0.9853
27	9	0	1	0.9000	0.0949	0.4730	0.9853
103	8	1	0	0.7875	0.1340	0.3809	0.9426
111	7	1	0	0.6750	0.1551	0.2906	0.8825
337	6	1	0	0.5625	0.1651	0.2094	0.8092
585	5	0	1	0.5625	0.1651	0.2094	0.8092
816	4	0	1	0.5625	0.1651	0.2094	0.8092
900	3	0	1	0.5625	0.1651	0.2094	0.8092
1160	2	0	1	0.5625	0.1651	0.2094	0.8092
1679	1	0	1	0.5625	0.1651	0.2094	0.8092

Anexo 6

Listado de la función de sobrevivencia para los pacientes diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según grado resección Cx (Neurocirujano). HNN. 2009-2015.

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	

Cercana a Totalidad							
780	1	0	1	1.0000	.	.	.
Completa							
15	24	1	0	0.9583	0.0408	0.7392	0.9940
27	23	0	1	0.9583	0.0408	0.7392	0.9940
83	22	1	0	0.9148	0.0577	0.7000	0.9780
104	21	0	1	0.9148	0.0577	0.7000	0.9780
111	20	1	0	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
308	19	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
527	18	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
543	17	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
544	16	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
582	15	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
585	14	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
698	13	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
758	12	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
816	11	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
900	10	0	1	0.8690	0.0706	0.6462	0.9559
1046	9	1	0	0.7725	0.1106	0.4651	0.9166
1160	8	0	1	0.7725	0.1106	0.4651	0.9166
1256	7	0	1	0.7725	0.1106	0.4651	0.9166
1292	6	0	1	0.7725	0.1106	0.4651	0.9166
1306	5	0	1	0.7725	0.1106	0.4651	0.9166
1679	4	0	1	0.7725	0.1106	0.4651	0.9166
1822	3	0	1	0.7725	0.1106	0.4651	0.9166
2025	2	0	1	0.7725	0.1106	0.4651	0.9166
2408	1	0	1	0.7725	0.1106	0.4651	0.9166
Desconocido							
103	2	1	0	0.5000	0.3536	0.0060	0.9104
144	1	0	1	0.5000	0.3536	0.0060	0.9104
Incompleta							
3	4	1	0	0.7500	0.2165	0.1279	0.9605
94	3	0	1	0.7500	0.2165	0.1279	0.9605
337	2	1	0	0.3750	0.2864	0.0110	0.8080
1876	1	0	1	0.3750	0.2864	0.0110	0.8080

Anexo 7

Listado de la función de sobrevivida para los pacientes diagnóstico de meduloblastoma, desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de finalización del estudio (31-12-2015), según grupo de riesgo. HNN. 2009-2015.

Time	Beg. Total	Net Fail	Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	

Alto							
15	11	1	0	0.9091	0.0867	0.5081	0.9867
83	10	1	0	0.8182	0.1163	0.4474	0.9512
94	9	0	1	0.8182	0.1163	0.4474	0.9512
103	8	1	0	0.7159	0.1397	0.3502	0.8990
111	7	1	0	0.6136	0.1526	0.2658	0.8353
308	6	0	1	0.6136	0.1526	0.2658	0.8353
337	5	1	0	0.4909	0.1642	0.1673	0.7534
582	4	0	1	0.4909	0.1642	0.1673	0.7534
1046	3	1	0	0.3273	0.1727	0.0596	0.6425
1822	2	0	1	0.3273	0.1727	0.0596	0.6425
1876	1	0	1	0.3273	0.1727	0.0596	0.6425
Estándar							
3	20	1	0	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
27	19	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
104	18	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
144	17	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
527	16	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
543	15	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
544	14	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
585	13	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
698	12	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
758	11	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
780	10	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
816	9	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
900	8	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
1160	7	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
1256	6	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
1292	5	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
1306	4	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
1679	3	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
2025	2	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
2408	1	0	1	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928

Anexo 8

Hoja de Recolección de datos

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA TRATADOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DESDE ENERO DE 2009 HASTA DICIEMBRE DE 2015

1. Número de clave del paciente: _____
2. Fecha del diagnóstico (según resultado de biopsia): _____
3. Sexo: 3.1 Masculino _____ 3.2 Femenino _____
4. Edad dx (años al momento del diagnóstico): _____
 - 4.1 0 a 3 años
 - 4.2 4 a 6 años
 - 4.3 7 a 10 años
 - 4.3 11 a menos de 13 años
5. Provincia: _____
 - 5.1 San José
 - 5.2 Alajuela
 - 5.3 Cartago
 - 5.4 Heredia
 - 5.5 Guanacaste
 - 5.6 Puntarenas
 - 5.7 Limón
- 6 Extensión de la enfermedad: _____
 - 6.1 Cerebelo
 - 6.2 Extensión a Tallo Cerebral
 - 6.3 Extensión a Médula Espinal
 - 6.4 Diseminación Leptomeningea:
 - a) Diagnóstico sospechado por imágenes

- b) Diagnóstico por LCR positivo por células tumorales
- c) Desconocido porque No se tomó LCR por células tumorales

7. Tipo histológico específico: _____

7.1 Meduloblastoma Clásico

7.2 Meduloblastoma desmoplásico / nodular

7.3 Meduloblastoma anaplásico / de células grandes

7.4 Meduloblastoma con nodularidad extensa

8. Signos y síntomas documentados al Dx:

8.1 Hipertensión Intracraniana: _____

- a) Vómitos proyectil
- b) Edema de papila
- c) Cefalea crónica progresiva
- d) No presentó signos o síntomas de HTIC

8.2 Otros Síntomas neurológicos:

- a) Alteración par cranial
- b) Crisis convulsivas
- c) Vértigo
- d) Alteración en la marcha
- e) Dismetría
- f) Nistagmus
- g) Diplopia
- h) Ninguno

8.3 Síntomas constitucionales: _____

- a) Astenia
- b) Adinamia
- c) Pérdida de peso
- d) Nauseas
- e) Anorexia / Hiporexia
- d) Ninguno

9. Factores de riesgo: _____

9.1 Antecedente Radioterapia cráneo-espinal previa al diagnóstico:

- a. Positivo
- b. Negativo

9.2 Antecedente de enfermedad genética:

- a. Positivo
- b. Negativo

10. Grado de resección quirúrgica: _____

10.1 Resección quirúrgica visualizada macroscópicamente: _____

- a) Incompleta
- b) Resección cercana a la totalidad
- c) Resección completa

10.2 Resección quirúrgica visualizada en estudios de imágenes (realizados antes del inicio de tratamiento con quimioterapia): _____

:

- a) Incompleta
- b) Resección cercana a la totalidad
- c) Resección completa
- d) No se realizó estudio de imágenes contrastado

11. Grupo de riesgo: _____

- 1. Riesgo Estándar
- 2. Riesgo Alto

12. Eventos durante el tratamiento

12.1 Toxicidad Hematológica: _____

- a) Grado I
- b) Grado II
- c) Grado III
- d) Grado IV

12.2 Progresión durante tratamiento: _____

- a) Positivo
- b) Negativo

13. Esquema Terapéutico

13.1 Paciente recibió tratamiento según grupo de riesgo: _____

- a) Si
- b) No

13.2 Paciente utilizó protocolo de riesgo: _____

- a) Estándar
- b) Alto

13.3 Paciente recibió esquema de tratamiento: _____

- a) Completo
- b) Incompleto

14. Radioterapia: _____

14.1 Si recibió, fue completa

14.1.1 -Dosis recibida: _____ Gy

14.2 Si recibió, fue incompleta por

- a) Efectos secundarios
- b) Muerte
- c) Abandono de tratamiento

14.3 No recibió, por

- a) Edad menor de 3 años
- b) Muerte

14.4 Recibió radioterapia cráneo espinal:

- 1) Si
- 2) No

15. Respuesta a tratamiento: _____

- 15.1 Remisión completa
- 15.2 Remisión parcial
- 15.3 Recaída loco regional
- 15.4 Recaída metastásica
- 15.5 Muerte

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Chintagumpala M, Amar G. Brain Tumors. *Pediatric Clinics of North America*. 2015; 62:167-78.
2. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(12):2716-36.
3. Kaye A, Laws E. *Brain Tumors An Encyclopedic Approach*. 3rd ed. Elsevier; c2012. Chapter 18, Management of brain tumors in the pediatric patient; p. 329-346.
4. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. xx, 1531 p. p.
5. Halperin EC. *Pediatric radiation oncology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. xii, 467 p. p.
6. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. 2015.c
7. De Souza RM, Jones BR, Lewis SP, Kurian KM. Pediatric medulloblastoma - update on molecular classification driving targeted therapies. *Front Oncol*. 2014; 4:176.
8. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci*. 2012;19(11):1541
9. Gerber NU et al. Recent developments and current concepts in medulloblastoma. *Cancer Treat Rev* (2014)
10. Wong TT, Liu YL, Ho DM, Chang KP, Liang ML, Chen HH, et al. Factors affecting survival of medulloblastoma in children: the changing concept of management. *Childs Nerv Syst*. 2015; 31(10):1687-98.
11. Rees J, Wen P. *Blue Books of Practical Neurology: Neuro-Oncology*. Vol.36. Saunders;2010. Chapter 8, Pediatric Neuro – Oncology; p.150-200.

- 12.** Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, Yock T, Zhou T, Chen Z, et al. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol.* 2013; 31(23):2936-41.
- 13.** Gottardo NG, Hansford JR, Mc Glade JP, Alvaro F, Ashley DM, Bailey S, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol.* 2014; 127(2):189-201.
- 14.** John Crawford M, MS. Childhood Brain Tumors. *Pediatrics in Review.* 2013;34(2):63-78.
- 15.** Antonio CVG. Tumors of the Central Nervous System: Medulloblastoma: Classification (A Review). Hayat MA, editor. Netherlands: Springer; 2012.
- 16.** Putnam AR, Wallentine JC. Diagnostic pathology. Pediatric neoplasms. 1st ed. Salt Lake City, Utah: Amirsys Pub.; 2012.
- 17.** Sadighi Z, Vats T, Khatua S. Childhood medulloblastoma: the paradigm shift in molecular stratification and treatment profile. *J Child Neurol.* 2012; 27(10):1302-7.
- 18.** Heath JA, Zacharoulis S, Kieran MW. Pediatric neuro-oncology: current status and future directions. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012;8(3):223-31.
- 19.** Scheinemann K, Bouffet E. Pediatric neuro-oncology. New York: Springer; 2015. xvi, 318 pages p
- 20.** Wong TT, Liu YL, Ho DM, Chang KP, Liang ML, Chen HH, et al. Factors affecting survival of medulloblastoma in children: the changing concept of management. *Childs Nerv Syst.* 2015; 31(10):1687-98.
- 21.** Saito R, Kumabe T, Sonoda Y, Kanamori M, Yamashita Y, Watanabe M, et al. Combination chemotherapy with ifosfamide, cisplatin, and etoposide for medulloblastoma: single-institute experience and differences in efficacy for subgroups of medulloblastoma. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(9):1399-406.
- 22.** Hayat, M.A. Pediatric Cancer, Volume 4 Diagnosis, Therapy, and Prognosis. 1st ed. Springer; c2013. Chapter 9, Overview of Treatment of Pediatric Medulloblastoma; p. 81-90.

23. Rees J, Wen P. Blue Books of Practical Neurology: Neuro-Oncology. Vol.36. Saunders;2010. Chapter 8, Pediatric Neuro – Oncology; p.150-200.