



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**FACTORES PRONÓSTICOS PARA SOBREVIDA EN PACIENTES ADULTOS
CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROCIRUGÍA**

PRESENTA

DRA THALÍA ESTEFANÍA SÁNCHEZ CORREA

TUTOR DE TESIS

DR JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR



Ciudad de México, julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROCIRUGÍA

DR JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

1. Justificación	4
2. Trascendencia	4
3. Introducción general	5
4. Hipótesis	12
5. Objetivos	12
6. Metodología	12
7. Resultados	13
8. Análisis de resultados	16
9. Conclusión	16
10. Bibliografía	17

Justificación

La siguiente tesis se realizó para analizar las características de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma en nuestro instituto, compararla con la bibliografía publicada y describir factores de buen pronóstico o mal pronóstico para mortalidad en éstos.

Trascendencia

Existen pocas publicaciones de series de pacientes adultos con meduloblastoma, el tratamiento esta estandarizado en niños por lo que las recomendaciones actuales sobre el manejo terapéutico de pacientes adultos con meduloblastomas se basan en estudios en pacientes pediátricos.

Hasta ahora, no existen estudios donde se reporte el riesgo de presentar metástasis posterior a la colocación de un sistema de derivación ventrículo peritoneal, ni si esta maniobra disminuye la sobrevida en pacientes adultos.

Se requiere de un algoritmo de abordaje diagnóstico estricto, así como de tratamiento y seguimiento en pacientes adultos.

Introducción general

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan aproximadamente un 1.4% de todas las neoplasias, causando un 2.4% de muertes por cáncer al año en los Estados Unidos. Los casos nuevos en Estados Unidos en el año 2016 son 23770, con un número estimado de muertes de 16050/año. (1)

Los meduloblastomas representan menos del 1% de los tumores primarios del sistema nervioso central, su incidencia es de 0.05/100 000 habitantes. (2)

Es la segunda neoplasia más frecuente en la edad pediátrica. Se presenta frecuentemente durante los primeros 15 años de vida, su incidencia es de 2-5 / 100,000 por año en este grupo. Su presentación típica es de los 3 a los 6 años, con un pico a los 5 años. El 70% de estos tumores se diagnostica antes de los 20 años, es infrecuente que se presente después de los 40 años. Existe una predisposición de 2 a 3 veces mayor en hombres. (2)(3)

Es un tumor compuesto de células neuroectodérmicas indiferenciadas, de alta malignidad, de comportamiento agresivo, pueden diseminarse por vía subaracnoidea y se considera clasificado como tumor embrionario por la OMS. (4)

El diagnóstico diferencial es con astrocitomas de fosa posterior y ependimomas.

Las recidivas tumorales se presentan en promedio a los 2 años. (5)

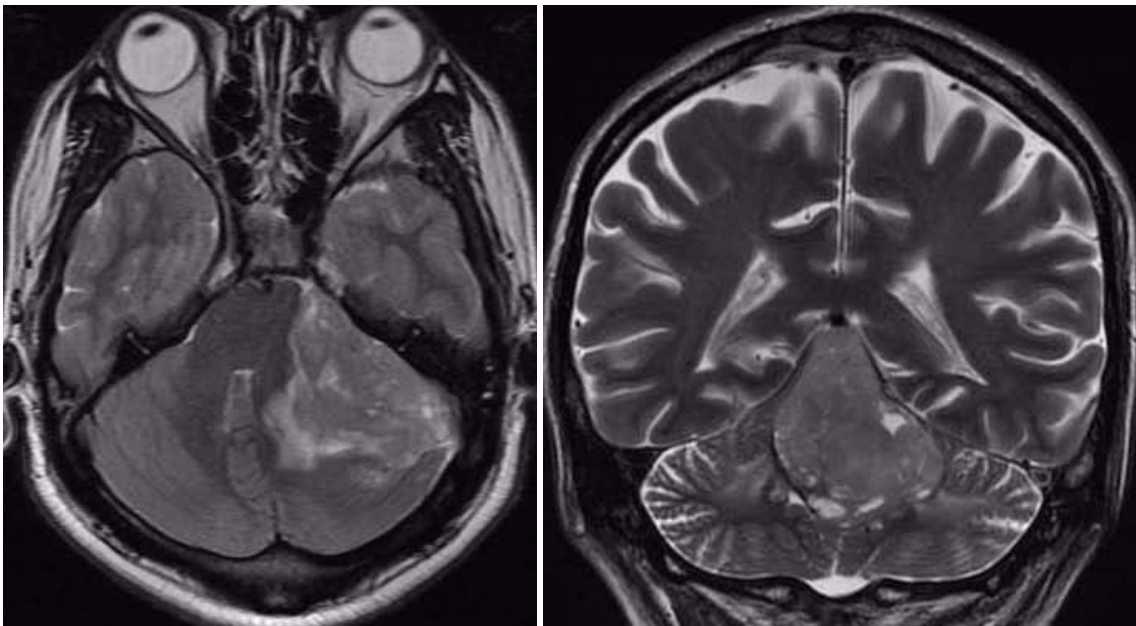


Figura 1. A LA IZQUIERDA IRM EN CORTE AXIAL, SECUENCIA T2 CON TUMOR HETEROGÉNEO QUE DESPLAZA HERMISFERIO CEREBELOSO IZQUIERDO Y EL TALLO CEREBRAL, OBLITERANDO AL IV VENTRÍCULO. A LA DERECHA IRM CORTE CORONAL, SECUENCIA T2 CON TUMOR QUE OCUPA EL IV VENTRÍCULO.

Clasificación

La siguiente es la categorización más reciente de la OMS para los tumores embrionarios:(6)

- Meduloblastoma, definido por características genéticas.
 - Meduloblastoma con activación de WNT.
 - Meduloblastoma con activación de SHH y mutación de *TP53*.
 - Meduloblastoma con activación de SHH y gen *TP53* silvestre (WT).
 - Meduloblastoma sin alteración de WNT/sin alteración de SHH.
 - Meduloblastoma del grupo 3.
 - Meduloblastoma del grupo 4.
- Meduloblastoma, definido por características histológicas.
 - Meduloblastoma clásico.
 - Meduloblastoma desmoplásico/nodular.
 - Meduloblastoma con nodularidad extensa.
 - Meduloblastoma de células grandes/anaplásico.

Los meduloblastomas exhiben características anaplásicas, como el aumento del tamaño nuclear, el pleomorfismo citológico marcado, las mitosis numerosas y los cuerpos apoptóticos. Los focos de anaplasia pueden aparecer en tumores con características histológicas de meduloblastoma clásico y de células grandes. Se ha convenido en declarar los meduloblastomas como anaplásicos cuando la anaplasia es difusa (variablemente definida como anaplasia presente en 50 a 80 % del tumor).

La incidencia de meduloblastoma con la variante histológica desmoplásica/nodular, que por lo común surge en un hemisferio cerebelar, es más alta en los lactantes, es menos común en los niños y vuelve a aumentar en los adolescentes y los adultos. La variante histológica desmoplásica/nodular es diferente de la variante con modularidad extensa; la variante nodular tiene una arquitectura lobulillar expandida. El subtipo con modularidad extensa se presenta casi exclusivamente en lactantes y tiene un pronóstico excelente.(7)

Patofisiología

Una de las hipótesis es que puede originarse a partir de los precursores de células granulares en la capa germinal externa (EGL) del cerebelo en desarrollo. Por lo general el crecimiento del tumor comienza en el cuarto ventrículo, en el velo medular superior y puede crecer hasta ocuparlo completamente. Posterior a ello, el tumor se extiende hasta el vermis cerebeloso y el tronco encefálico, realizando siembras espinales. El meduloblastoma es considerado un tumor extremadamente maligno con una capacidad de una invasión local y a una diseminación metastásica distante vía el sistema subaracnoideo (8).

Las metástasis extraneurales en los meduloblastomas pediátricos son poco frecuentes (aproximadamente 7%). Los sitios más comunes de metástasis extraneurales en niños incluyen hueso (78%), ganglios linfáticos (33%), hígado (15%) y pulmones (11%). El tiempo medio para desarrollarse después de la resección quirúrgica máxima es de aproximadamente 20 meses. La supervivencia en estos casos es inferior a seis meses (9).

A nivel genético se ha reportado que los meduloblastomas pueden presentar un isocromosoma 17q, mediado por la pérdida del brazo corto (p), y la ganancia del brazo largo (q) (presentando dos brazos largos (q) idénticos derivados de una duplicación). También se han reportado frecuentemente pérdidas en el brazo corto, lo que conduce a la pérdida de heterocigosidad de 17p, (17pLOH) (10,11). De manera interesante, el gen supresor de tumores *TP53*, que se encuentra en el cromosoma 17p, rara vez se encuentra mutado en el meduloblastoma(12).

Síntomas

La sintomatología depende de la localización, invasión y compresión de estructuras, frecuentemente los pacientes presentan síndrome de hipertensión intracraneal o hidrocefalia. Al momento del diagnóstico en pacientes pediátricos un tercio presentan metástasis. (13)

Se utiliza la escala de Chang para clasificar a los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma diseminado, se dividen en M0 (no metástasis), M1 (presencia de células tumorales en el líquido cefalorraquídeo), M2 (infiltración nodular en el espacio subaracnoideo en los ventrículos laterales o tercer ventrículo), M3 (metástasis en el espacio subaracnoideo espinal), M4 (metástasis fuera del sistema nervioso central). (14)

Tabla 1. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE CHANG

Estadio Tumor	Definición
T1	Tumor de menos de 3 cm de diámetro, limitado a la porción medial del vérmix, techo del IV ventrículo y menos frecuentemente hemisferios cerebelosos.
T2	Tumor mayor de 3 cm de diámetro, invade una estructura adyacente o llena parcialmente el IV ventrículo.
T3a	Invade 2 estructuras adyacentes o llena completamente IV ventrículo con extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o el foramen de Luscka, produciendo hidrocefalia acentuada.
T3b	Tumor que se origina del piso del IV ventrículo o del puente y que llena el IV ventrículo.
T4	Tumor mayor de 3 cm de diámetro con extensión por arriba del acueducto de Silvio y/o por debajo del foramen magno.
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematogena.
M1	Células tumorales microscópicas en el líquido cefalorraquídeo
M2	Siembras nodulares presentes en el espacio subaracnoideo o en los ventrículos laterales o tercer ventrículo
M3	Siembras nodulares presentes en el espacio subaracnoideo espinal
M4	Metástasis fuera del neuroeje

La escala de Chang (Tabla 1) no es una clasificación pronóstica, solo descriptiva, la sobrevida entre un estadio M2 y M3 se ha observado sin diferencias, sin embargo el impacto en la sobrevida en M1 no ha sido descrito. (15)

El pronóstico se ha dividido de acuerdo a la edad del paciente, al tumor residual, a la presencia de metástasis, clasificando a los pacientes en riesgo estándar y alto riesgo. (16) (Tabla 2)

Pacientes con resecciones incompletas se consideran como marcador de alto riesgo y se requiere una segunda cirugía con resección más agresiva si como quimioterapia y radioterapia. Se ha propuesto una división en resección total, cercano a resección total (tumor remanente <1.5 cm²) y resección subtotal (tumor remanente >1.5 cm²) (17)

La resección total demostró beneficios en la progresión libre de enfermedad, pero no en la sobrevida. No se recomienda la resección de tumor residual pequeño cuando la morbilidad neurológica es elevada porque no otorga beneficios. (18)

Tabla 2. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE RIESGOS EN PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA

	RIESGO ESTÁNDAR	RIESGO ALTO
Extensión tumoral	Localizado	Diseminado/ metástasis
Resección tumoral	Total; casi total	Subtotal, biopsia
Histología	Clasico, desmoplásico/ nodular	Anaplásico/ células grandes
Parámetros biológicos	Expresión de receptor de neurotrofina 3, marcadores de linaje sonic hedgehog	C-MYC amplificado, sobreexpresión <i>ERBB2</i> , amplificación <i>OXT2</i>

Subtipos moleculares

Se han identificado subtipos mediante análisis moleculares (Tabla 3):

Meduloblastoma WNT: presentan anomalías en la vía de señalización WNT. Exhibe una señalización de expresión génica distintiva de WNT y tinción nuclear de catenina β. Por lo general, se clasifican histológicamente como tumores de meduloblastoma clásico y con escasa frecuencia, tienen apariencia de células grandes o anaplásica. En muy pocas ocasiones hay metástasis en el momento del diagnóstico. Desde el punto de vista genético, estos tumores tienen monosomía 6, mutaciones en *CTNNB1* y señalización de WNT activada; en ocasiones, se observa sobreexpresión de MYC. Son de buen pronóstico.

Meduloblastoma SHH: los meduloblastomas SHH se caracterizan por deleciones en el cromosoma 9q; características histológicas desmoplásicas o nodulares y mutaciones en genes de la vía SHH, *PTCH1*, *PTCH2*, *SMO*, *SUFU* y *GLI2*. Se observan principalmente en niños menores de 3 años y al final de la adolescencia

o en la edad adulta. Se cree que los tumores surgen de la capa granular externa del cerebelo.

Meduloblastoma del grupo 3: las características histológicas del meduloblastoma del grupo 3 son clásicas o de células grandes/anaplásicas; con frecuencia, estos tumores ya han metastatizado en el momento del diagnóstico. Se ha indicado una variedad de distintas anomalías genómicas en estos tumores, como la presencia de *i17q* y, de modo más característico, la amplificación de *C-MYC* (19). Es más frecuente en hombres 2:1, Los que presentan amplificación de *MYC* o sobreexpresión de *MYC* tienen mal pronóstico: menos de 50 % de estos pacientes sobreviven 5 años después del diagnóstico.

Meduloblastoma del grupo 4: son tumores clásicos o de células grandes/anaplásicos. La metástasis en el momento del diagnóstico es común, pero no tan frecuente como se observa en los meduloblastomas del grupo 3. Desde el punto de vista molecular, es posible que los meduloblastomas tengan una amplificación de *CDK6*, *MYCN* y, de modo más característico, una anomalía en *i17q*. El pronóstico es mejor que para el meduloblastoma del grupo 3, pero no tan bueno como el del meduloblastoma WNT. El pronóstico para los pacientes de meduloblastoma de grupo 4 se ve afectado por otros factores adicionales, como la presencia de enfermedad metastásica y la pérdida del cromosoma 17p.(20)(21)

Tabla 3. SUBTIPOS MOLECULARES

SUBTIPOS	PATRON HISTOLÓGICO	PRONÓSTICO
WNT	Clásico	Bajo riesgo, patrón clásico
	Células grandes/anaplásico	Indeterminado
SHH	Células grandes/anaplásico	Alto riesgo, 7-17 años
	Desmoplásico/nodular	Bajo riesgo, infantes y adultos
GRUPO 3	Clásico	Riesgo estándar
	Células grandes/anaplásico	Alto riesgo
GRUPO 4	Clásico	Riesgo estándar, patrón clásico
	Células grandes/anaplásico	Indeterminado

Tratamiento

Las recomendaciones actuales sobre el manejo terapéutico de pacientes adultos con meduloblastomas se basan en estudios en pacientes pediátricos.

Cirugía. Es el pilar del tratamiento, el objetivo es obtener una resección macroscópicamente total y permitir el reestablecimiento del flujo de líquido cefalorraquídeo. Los estudios han mostrado que los pacientes con menos de 1.5 cm² de residual tumoral mejoran su sobrevida. El 40% de los pacientes aproximadamente requieren la colocación de un sistema de derivación ventriculo peritoneal de forma permanente, los pacientes que tienen mas riesgo son los mas jóvenes, los pacientes con metástasis, que presentan papiledema o tumores grandes.

Radioterapia. Los meduloblastomas son radiosensibles, la radioterapia se ha convertido en un tratamiento estándar para pacientes mayores de 3 años. El tratamiento incluye radioterapia convencional craneoespinal de 23.4 Gy más un boost a la fosa posterior de 5.4 Gy. Este esquema más quimioterapia, demostró una supervivencia del 80% a los 5 años. En los pacientes con alto riesgo la radioterapia craneoespinal es de 36 Gy.

Quimioterapia. La quimioterapia juega un rol importante en los pacientes pediátricos con meduloblastoma, disminuyendo la dosis de radiación en pacientes de riesgo bajo y mejora la supervivencia de pacientes de alto riesgo. En adultos esto no está estandarizado.(22) La vincristina se ha utilizado como adyuvante durante la radiación. Los esquemas más utilizados son cisplatino, lomustina y vincristina o cisplatino, ciclofosfamida y vincristina.

Una de las ventajas de los nuevos sistemas de clasificación de subgrupos han facilitado el desarrollo de terapias más dirigidas destinadas a las vías de transducción de señales críticas para la transformación fenotípica de esta neoplasia.

Entre los novedosos tratamientos se encuentran:

Subgrupo SHH. La vía Sonic Hedgehog (SHH) es activada por la unión de a su receptor Patched 1 (PTCH1) que activa la señalización río abajo a través de un mediador clave conocido como Smoothened (SMO). Por ello, los agentes terapéuticos que se están proponiendo son los inhibidores SMO, como ciclopamina, HhAntag, vismodegib, saridegib, y sonidegib (23,24).

Subgrupo WNT. Una de las características claves en la transducción de la señal que involucra a la vía de WNT en la transformación maligna es una falta de degradación de la beta-catenina. Esta principalmente se presenta por mutaciones en los residuos de aminoácidos importantes que están asociados con su fosforilación. Por ello, se han desarrollado fármacos en la vía de WNT río abajo de beta-catenina como: cantharidin, norcantharidin y ginkgetin que afectan su fosforilación (25)

Subgrupo no SHH / WNT. Actualmente se tiene poca información a cerca de las vías de señalización implicadas en el sub-grupo no SHH / WNT en meduloblastomas. Por ello, se tiene poco explotado las terapias dirigidas para este tipo de meduloblastoma. Actualmente los estudios se han concentrado en la inhibición de MYC, mediante inhibidores de punto de control del ciclo celular e inhibidores de deacetilasas de histonas (HDACi).

Metástasis

La diseminación en el SNC es poco común, fuera de este es raro. El primer caso documentado de metástasis fue en 1936. El mayor factor implicado en el desarrollo de metástasis extracraneales es la cirugía, la cual permite el acceso de células neoplásicas a los vasos sanguíneos y el sistema linfático. Se considera el

tumor cerebral con mayor frecuencia de diseminación extraneural (hueso, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y pulmón).(26)

El diagnóstico de diseminación debe realizarse desde el estudio inicial del paciente, una resonancia de neuroeje previa a la cirugía o citología de líquido cefalorraquídeo por punción lumbar 2 semanas posteriores a la cirugía. La resonancia tiene mayor exactitud diagnóstica que la citología del líquido cefalorraquídeo.(27)

Existen publicaciones donde los pacientes menores de 4 años presentan enfermedad diseminada en el 34% comparada con 14% de los mayores de 4 años.

Se ha descrito que la recurrencia a neuroeje no aparece aislada, es decir, solo se presenta tumor espinal en los casos de recidiva intracraneal. (28)

Marcadores de buen pronóstico: expresión de TRK C, activación de la vía Wnt, pérdida del cromosoma 6, expresión de beta-catenina.

Marcadores de mal pronóstico: pérdida del cromosoma p17, ganancia del cromosoma 1q, ganancia del cromosoma 8q, expresión de C-myc, expresión del receptor Erb B2, expresión de p53, expresión de Survivina, expresión de EEF1D, RPL30, RPS 20, sobreexpresión o amplificación de OTX2.

Las metástasis de meduloblastoma se dividen en:

- Dentro del SNC: diseminación por líquido cefalorraquídeo y por contigüidad.
- Fuera del SNC: por sistemas de derivación ventriculares, hematológica y linfática.

Estas a su vez se dividen en sintomáticas y asintomáticas.

Sobrevida

En 1970 la sobrevida era de 2-30%, actualmente la sobrevida para pacientes adultos con meduloblastoma es del 50-60% a los 5 años y de 40-50% a los 10 años. El tratamiento no es uniforme pero se recomienda cirugía con resección total, radioterapia con 55 Gy en la fosa posterior y 36 Gy espinal; y quimioterapia en pacientes con alto riesgo de recurrencia. (29)

Hipótesis

Hipótesis nula- H_0 :

1. Los pacientes con meduloblastoma que son portadores de válvulas de derivación ventrículo peritoneal tienen peor pronóstico.
2. Las metástasis en pacientes con meduloblastoma están asociadas a colocación de sistemas de derivación ventriculares.
3. Los pacientes con meduloblastoma a los que se les administró quimioterapia tienen peor pronóstico.

Hipótesis alternativa- H_1 :

1. Los pacientes con meduloblastoma que son portadores de válvulas de derivación ventrículo peritoneal tienen mejor pronóstico.
2. Las metástasis en pacientes con meduloblastoma no están asociadas a colocación de sistemas de derivación ventriculares.
3. Los pacientes con meduloblastoma a los que se les administró quimioterapia tienen mejor pronóstico.

Objetivos

Generales

1. Describir la supervivencia de los pacientes con meduloblastoma del INNN.
2. Describir la incidencia de metástasis y recurrencias en pacientes con meduloblastoma.

Metodología

Diseño: Es un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo.

Población y muestra. Se incluyeron todos los pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" con diagnóstico histopatológico de meduloblastoma en los que se realizó resección quirúrgica del 2011 al 2016.

Criterios de selección del estudio:

Inclusión:

- Pacientes que cuenten con el diagnóstico de meduloblastoma.
- Que el diagnóstico de meduloblastoma se haya realizado por histopatología con la pieza enviada durante la cirugía al Departamento de Neuropatología.
- Que cuenten con expediente completo y seguimiento por la consulta externa de neurocirugía.

Exclusión:

- Pacientes que no cuenten con expediente completo.
- Pacientes que el diagnóstico histopatológico no se hubiera realizado en el hospital.
- Que no se completara seguimiento en la consulta externa.
- Que no cuenten con diagnóstico definitivo de meduloblastoma.

Se realizó selección de los casos en base a la estadística de procedimientos quirúrgicos del servicio de Neurocirugía durante 2011 al 2016, se depuraron los diagnósticos haciendo revisión del expediente clínico, se realizó el llenado de la base de datos en base a este. Posteriormente para corroborar seguimiento se les realizó una entrevista telefónica donde además se interrogaba sobre síntomas abdominales o radiculares en búsqueda de sintomatología por metástasis.

Variables:

Fueron dicotomizadas para facilidad del análisis

Análisis estadístico:

La estadística descriptiva fue expresada con medias y rangos. Todas las variables fueron comparadas con Chi cuadrada por ser expresadas cualitativamente

Consideraciones éticas:

La información obtenida en la revisión de los expedientes clínicos es confidencial. Para los datos que no se encuentran en el expediente como sintomatología general, abdominal y radiculopática se realizó una encuesta telefónica, así como para la actualización del estatus vivo o muerto.

Resultados

Las características demográficas se expresan en la Tabla 4, la media de la edad fue 28.1, el rango de 17 a 54 años; su índice de masa corporal se encontró en la normalidad en un 37% de los pacientes, por debajo en 7.5% y por arriba en 55%; el 85% de los pacientes cuentan con nivel socioeconómico 1 y 2; el 55% de los pacientes realizó primaria y secundaria, el 45% preparatoria, licenciatura o posgrado; el 67.5% de los pacientes trabajaba al momento del diagnóstico; el 55% de los pacientes residen en la Ciudad de México y el Estado de México; el 35% de los pacientes ya tuvo hijos; el 17.5% tiene antecedentes de algún tipo de neoplasia en su familia, el 27.5% consumen alcohol, el 25% tabaco y el 5% drogas.

El tiempo entre que se presentó la primera sintomatología y la realización del diagnóstico fue de 2.6 meses con un rango de 0-10 meses.

La sintomatología de presentación fue cefalea 5%, hipertensión intracraneal 20%, síndrome cerebeloso 5%, cefalea + síndrome cerebeloso 25% y síndrome cerebeloso + hipertensión intracraneal 45%.

Al 67.5% de los pacientes se les realizó solo una cirugía de resección tumoral, al 32.5% se le realizó 2 cirugías.

Se le colocó sistema de derivación ventrículo peritoneal al 72.5% de los pacientes, ventriculostomía que posteriormente se retiró al 15% y exploración endoscópica con realización de tercer ventriculostomía endoscópica al 10%.

La media de sangrado durante la resección tumoral fue de 575 ml, con rango de 200 a 2200ml.

Las complicaciones perioperatorias fueron: 2 pacientes con neuroinfección, 1 hematoma y 2 disfunciones valvulares, un total del 10%.

A 38 pacientes se les realizó radioterapia cráneo-espinal, a 8 pacientes se les administró algún esquema de quimioterapia.

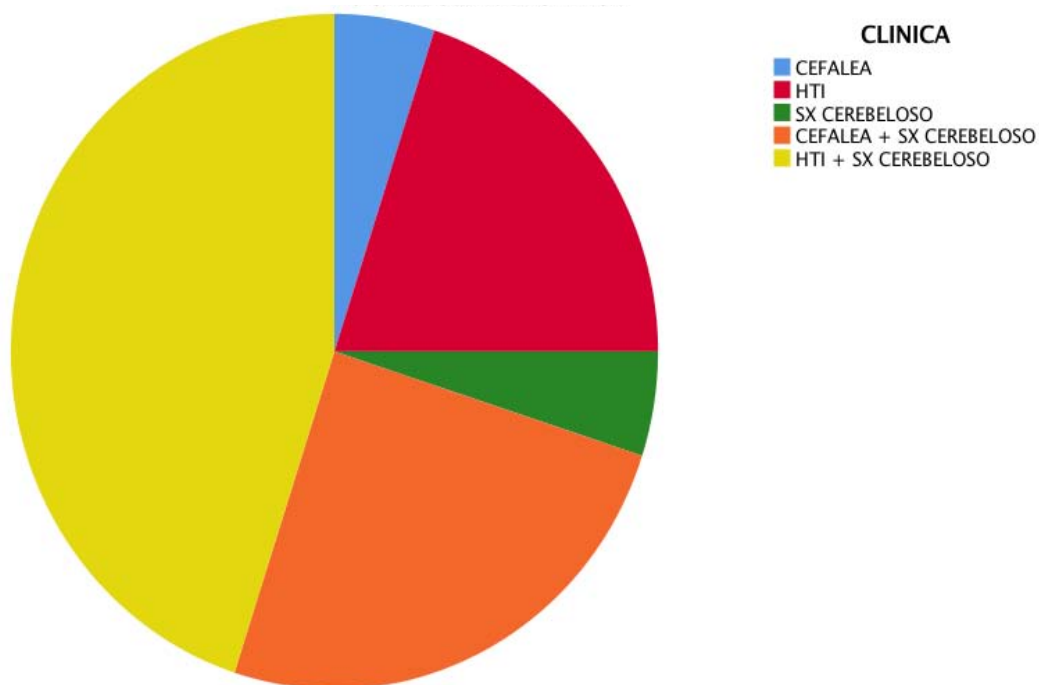
El tiempo de seguimiento fue de 28.6 meses con un rango de 1 a 149 meses.

El 60% de los pacientes se encuentra actualmente en seguimiento por consulta externa del INNN, el 40% son pacientes fallecidos.

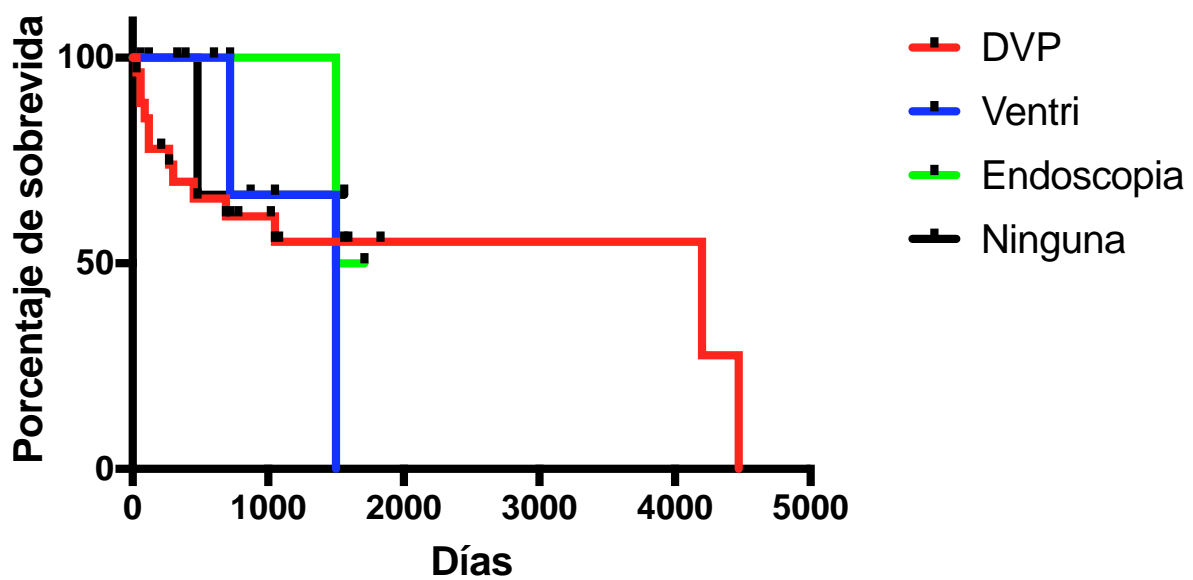
Tabla 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

CARACTERÍSTICAS	NUMERO DE PACIENTES n=40	
Sexo (M/F)	26/14	65%/35%
Edad (años)		
Media	28.1	
Rango	17-54	
Tipo histológico		
Desmoplásico	26	65%
Clásico	14	35%
Recurrencia	9	22.5%
Metástasis	0	
Clínica de presentación		
Cefalea	2	5%
Hipertensión intracraneal (HTI)	8	20%
Sx cerebeloso	2	5%
Cefalea+Sx cerebeloso	10	25%
HTI + Sx cerebeloso	18	45%
Tratamiento		
Resección tumoral	40	
Colocación de SDVP	29	72.5%
Colocación ventriculostomía	6	15%
Neuroendoscopia	4	10%
Seguimiento (meses)		
Media	28.6	
Rango	1-149	

Gráfica 1. CLÍNICA DE PRESENTACIÓN



Gráfica 2. SOBREVIDA POR TRATAMIENTO



Análisis de resultados

Acorde a la bibliografía el 65% de los pacientes son hombres, no se encontraron diferencias entre el grupo de mujeres y hombres.

La hipertensión intracraneal más el síndrome cerebeloso fue la clínica de presentación más prevalente con un 45%, el tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico en promedio fue de 2.6 meses, en muchos casos siendo de presentación súbita.

El 98% de los pacientes requirieron tratamiento para hidrocefalia, el 82% requirió un método definitivo para la resolución de esta.

Al hacer el análisis con chi cuadrada no se encontraron diferencias en las variables clínicas, demográficas ni de intervención, excepto en la administración de quimioterapia, resultando con una $p=0.02$ con un intervalo de confianza del 95% cuando se comparó al grupo de pacientes vivos contra el grupo de pacientes muertos.

No se encontraron diferencias en el tratamiento entre 1 y 2 resecciones, así como en el sangrado transquirúrgico.

A pesar de que se prefiere el tratamiento con tercer ventriculostomía endoscópica para hidrocefalia, esta solo se realizó en el 10% de los pacientes, sin encontrar diferencias entre esta maniobra y la colocación de sistema de derivación en cuanto a mortalidad, metástasis o recurrencia.

Al interrogar a los pacientes sobre síntomas generales, abdominales o radiculares, éstos no se encontraron positivos en los 16 pacientes que participaron, no se cuenta con evidencia de metástasis en estos 40 pacientes, pero si con recurrencia de la enfermedad en el 22.5%, así como mortalidad en el 40% de los pacientes.

Existen publicaciones donde si en el seguimiento de los pacientes, se encuentran libres de enfermedad a los 5 años, estos se consideran curados, sin embargo, en nuestra serie los pacientes que se les realizó un seguimiento superior a 5 años, 2 murieron y 1 se encuentra en control tumoral.(7)

Conclusión

La historia natural de la enfermedad de los pacientes adultos con diagnóstico de meduloblastoma es diferente a la de aquellos en población pediátrica, dado que éstos últimos se presentan al momento del diagnóstico con metástasis. Sin embargo, es de notarse que la mortalidad en ambos grupos es similar.

El uso de quimioterapia adyuvante en los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma modifica la mortalidad.

Los avances en las técnicas de análisis molecular para la subclasificación de patologías tumorales como el meduloblastoma, facilitan el escrutinio de los pacientes, con el objetivo de diseñar estrategias terapéuticas mejor dirigidas y así lograr un impacto en el pronóstico.

Para modificar el pronóstico de estos pacientes es importante establecer un protocolo diagnóstico y terapéutico bien definido, y que éste incorpore las nuevas técnicas de análisis molecular conforme estén disponibles.

Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7–30.
2. Carrie C, Lasset C, Alapetite C, Haie-Meder C, Hoffstetter S, Demaille MC, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. Retrospective study of 156 patients. *Cancer.* 1994 Oct 15;74(8):2352–60.
3. Menon G, Krishnakumar K, Nair S. Adult medulloblastoma: clinical profile and treatment results of 18 patients. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2008 Feb;15(2):122–6.
4. von Hoff K, Rutkowski S. Medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol.* 2012 Aug;14(4):416–26.
5. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2003 Dec;23(6):1613–37.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016 Jun;131(6):803–20.
7. McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE, Cole M, Pearson ADJ, Clifford SC, et al. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003 Jun;62(6):627–32.
8. Raffel C. Medulloblastoma: molecular genetics and animal models. *Neoplasia N Y N.* 2004 Aug;6(4):310–22.
9. Rochkind S, Blatt I, Sadeh M, Goldhammer Y. Extracranial metastases of medulloblastoma in adults: literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991 Jan;54(1):80–6.
10. Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ, Sutton LN, Schut L, Bonner K, et al. Isochromosome 17q in primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989 Nov;1(2):139–47.
11. Cogen PH, McDonald JD. Tumor suppressor genes and medulloblastoma. *J Neurooncol.* 1996 Jul;29(1):103–12.
12. Adesina AM, Nalbantoglu J, Cavenee WK. p53 gene mutation and mdm2 gene

amplification are uncommon in medulloblastoma. *Cancer Res.* 1994 Nov 1;54(21):5649–51.

13. Rivera-Luna R, López E, Rivera-Marquez H, Rivera-Ortegón F, Altamirano-Alvarez E, Mercado G, et al. Survival of children under 3 years old with medulloblastoma: a study from the Mexican Cooperative Group for Childhood Malignancies (AMOHP). *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2002 Feb;18(1–2):38–42.

14. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.* 1969 Dec;93(6):1351–9.

15. Dufour C, Beaugrand A, Pizer B, Micheli J, Aubelle M-S, Fourcade A, et al. Metastatic Medulloblastoma in Childhood: Chang’s Classification Revisited [Internet]. *International Journal of Surgical Oncology.* 2012. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijso/2012/245385/>

16. Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2009 Jul;6(3):570–86.

17. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):484–95.

18. Gerber NU, Mynarek M, von Hoff K, Friedrich C, Resch A, Rutkowski S. Recent developments and current concepts in medulloblastoma. *Cancer Treat Rev.* 2014 Apr;40(3):356–65.

19. Hutter S, Bolin S, Weishaupt H, Swartling FJ. Modeling and Targeting MYC Genes in Childhood Brain Tumors. *Genes.* 2017 23;8(4).

20. Cho Y-J, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Apr 10;29(11):1424–30.

21. Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 Sep 20;33(27):2986–98.

22. Call JA, Naik M, Rodriguez FJ, Giannini C, Wu W, Buckner JC, et al. Long-term Outcomes and Role of Chemotherapy in Adults With Newly Diagnosed Medulloblastoma.

Am J Clin Oncol. 2014 Feb;37(1):1–7.

23. Lee MJ, Hatton BA, Villavicencio EH, Khanna PC, Friedman SD, Ditzler S, et al. Hedgehog pathway inhibitor saridegib (IPI-926) increases lifespan in a mouse medulloblastoma model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 15;109(20):7859–64.
24. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1164–72.
25. Ye Z-N, Yu M-Y, Kong L-M, Wang W-H, Yang Y-F, Liu J-Q, et al. Biflavone Ginkgetin, a Novel Wnt Inhibitor, Suppresses the Growth of Medulloblastoma. *Nat Prod Bioprospecting*. 2015 Mar 29;
26. Whelan HT, Nelson DB, Strother D, Przybylski C, Figge G, Mamandi A. Medulloblastoma cell line secretes platelet-derived growth factor. *Pediatr Neurol*. 1989 Dec;5(6):347–52.
27. Meyers SP, Wildenhain SL, Chang JK, Bourekas EC, Beattie PF, Korones DN, et al. Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine: contrast-enhanced MR findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Oct;21(9):1757–65.
28. Saunders DE, Hayward RD, Phipps KP, Chong WK, Wade AM. Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: how effective, how often, and for how long? *J Neurosurg*. 2003 Aug;99(2):280–6.
29. Brandes AA, Palmisano V, Monfardini S. Medulloblastoma in adults: clinical characteristics and treatment. *Cancer Treat Rev*. 1999 Feb;25(1):3–12.