Meduloblastoma en pediatría. Pronóstico y tratamiento en la actualidad

Roberto Rivera-Luna,^{a*} Ana María Niembro-Zúñiga,^b Amador Zarco,^c A. Marhx-Bracho,^d
Rocío Cárdenas-Cardós,^b Alberto Olaya-Vargas,^b Fernando Rueda-Franco^e y Armando Martínez-Ávalos^f

Subdirecciones de ^aHematooncología Pediátrica y ^eNeurociencias, y Servicios de ^bOncología, ^cRadioterapia, ^dNeurocirugía y ^fQuimioterapia Ambulatoria, Instituto Nacional de Pediatría, SSA, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 7 de enero de 2007

Aceptado: 16 de febrero de 2007

RESUMEN

En México, los tumores del sistema nervioso central representan el tercer lugar de todas las neoplasias malignas. El meduloblastoma constituye 20% de los tumores primarios del sistema nervioso central y 40% de los que se originan en el cerebelo; es el tumor maligno más frecuente en la niñez. Su origen se sitúa en la capa granular externa, normalmente migra del vermis hacia la superficie de los hemisferios cerebelosos y de ahí hacia las porciones profundas para poblar la capa granular interna de las folias. Estos tumores infiltran difusamente a través de las capas moleculares de la corteza cerebelosa por debajo de la pía, similar a lo que ocurre normalmente en las etapas embrionarias. Se diseminan por la circulación del líquido cefalorraquídeo con siembras a lo largo del espacio subaracnoideo y alrededor de la médula espinal para eventualmente salirse del sistema nervioso central y diseminarse a hueso, hígado, médula ósea y otros sitios menos frecuentes. Existen en la actualidad factores pronósticos bien definidos, así como el concepto de tratamiento multidisciplinario que ha condicionado mejores expectativas de supervivencia. El objetivo de esta revisión es actualizar el conocimiento de este tipo de tumores en nuestro país, así como los resultados terapéuticos.

Palabras clave:

Tumor cerebral, pediatría, meduloblastoma

SUMMARY

In Mexico, Central Nervous System (CNS) tumors are the third most common childhood cancers. Medulloblastoma constitutes 20% of the primary CNS tumors and 40% of all cerebellar tumors, the single most common brain tumor among children. It originates over the external granular layer that normally migrates from the vermis to the surface of the cerebellum hemispheres and from there to the deep portions of the internal granular layer. These tumors infiltrate profusely the cerebellar cortex. The dissemination process can occur through the spinal fluid with seeding along the subarachnoidal space and around the spinal chord. They eventually produce metastasis mainly to bone, liver, and bone marrow. There is a group of well identified prognostic factors that are relevant for each individual patient and that can be applied for multidisciplinary treatment purposes. The objective of the present review is to emphasize on new research findings and the overall survival that can be achieved with modern treatment programs.

Key words:

Brain tumor, medulloblastoma, pediatrics

Demografía

Los tumores del sistema nervioso central representan la segunda causa de cáncer pediátrico diagnosticado cada año en Estados Unidos.¹ La incidencia se ha incrementado a 3.3 casos por 100 mil, entre 1990 y 1994. En México, en el año 1996 se reportó que los tumores del sistema nervioso central ocupaban el tercer lugar de todas las neoplasias malignas, con una incidencia de 2.5 casos por 100 mil niños menores de 15 años/año.² En el Instituto Nacional de Pediatría ocupa el tercer lugar antecedido por leucemias y linfomas.

Se desconoce la etiología del meduloblastoma, aun cuando se ha identificado como condicionante el nevo con carcinoma de células basales (síndrome de Gorlin), ataxia telangiectásica, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Turcot y presencia de cromosomas extras en los grupos 6-12 y 4-5.^{3,4}

El 12% de los niños con tumores cerebrales por debajo de los 6 meses de edad presenta meduloblastoma. Sin embargo, la media es de 5 a 7 años,⁵⁻⁷ pudiendo estar presente hasta los 18 años de edad. En la experiencia de 530 niños con este diagnóstico en el Instituto Nacional de Pediatría, la media estuvo entre los 4 a 6 años.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Roberto Rivera-Luna. Subdirector de Hematooncología, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, 04530 México, D. F., México. Fax: +52 (55) 1084-3887. Correo electrónico: riveraluna@infosel.net.mx

Histopatología

Los tumores neuroectodérmicos indiferenciados del cerebelo se han denominado históricamente meduloblastomas, mientras que los tumores de histología idéntica en la región pineal se diagnostican como pineoblastomas y las lesiones corticales se han denominado neuroblastomas centrales o tumores neuroectodérmicos corticales primitivos. Existen aberraciones genéticas moleculares diferentes en las células tumorales de los meduloblastomas y en las de los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales.^{8,9}

Este tumor se origina generalmente en el cerebelo. Se puede diseminar contiguamente al pedúnculo cerebeloso, el piso del cuarto ventrículo, a la espina cervical o encima de la tienda del cerebelo.¹⁰ Además, se puede diseminar a través del líquido cefalorraquídeo intracranialmente, a la médula espinal o ambos.

El meduloblastoma clásico es un tumor altamente celular, friable, compuesto de células con núcleo intensamente basófilico, de tamaños y formas variables, con citoplasma relativamente escaso y con abundantes mitosis. La presencia de rosetas de Homer Wright y pseudorosetas pueden estar presentes. También se reportan grados variables de diferenciación glial y neuronal.^{11,12} Estos hallazgos son sugestivos de una neoplasia primitiva. Otra variante lo constituye una neoplasia con abundante estroma y apariencia nodular, descrita como desmoplásica.¹³ Una tercera variante es la descrita como de “células grandes” o como de “células grandes anaplásicas”, caracterizada por células grandes con núcleos grandes redondos, nucleolo prominente, mitosis y apoptosis abundantes y con pleomorfismo nuclear. Estos tumores son positivos para sinaptofisina y cromogranina.¹⁴ Además, pueden presentar amplificación del *myc* o *n-myc*.^{15,16}

La nomenclatura de los tumores cerebrales pediátricos es polémica y potencialmente confusa. Algunos patólogos abogan por el abandono de las clasificaciones tradicionales basadas en la morfología, como “meduloblastoma”, en favor de una terminología que dependa más de las características fenotípicas del tumor. En un sistema así, el meduloblastoma se denomina tumor neuroectodérmico primitivo y luego se subdivide con base en la diferenciación celular.¹⁷⁻¹⁹ La clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud de tumores cerebrales conserva el término “meduloblastoma” para los tumores indiferenciados de la fosa posterior.²⁰ También mantiene categorías separadas para los tumores cerebrales neuroectodérmicos primitivos y los tumores pineales de células pequeñas redondas (pineoblastomas). La clasificación patológica de los tumores cerebrales pediátricos es un área especializada en periodo de evolución; se recomienda enfáticamente el examen del tejido diagnóstico por un neuropatólogo con experiencia en esta área.

Estudios de extensión

Todo paciente con meduloblastoma deberá ser evaluado mediante un examen de imágenes de todo el neuroeje, un

análisis del líquido cefalorraquídeo —siempre que no exista hipertensión endocraneana— para detectar células tumorales libres en el espacio subaracnoideo.²¹ Dentro de los estudios de imagen, la tomografía computarizada simple y con contraste ha sido superada por el estudio de imagen de resonancia magnética simple y con gadolinio, siendo este último superior a la tomografía con emisión de positrones.²² La imagen de resonancia magnética permite la localización anatómica de la lesión, las características tisulares del tumor y la vascularidad. Otras ventajas consisten en que presenta las imágenes en tres planos sin necesidad de mover al paciente, éstas se pueden observar sin emitir radiaciones y contrastadas con los tejidos blandos. Este método con gadolinio es también sensible para evaluar la metástasis subaracnoidea de la médula espinal. Por lo tanto, debe constituir una rutina la imagen de resonancia magnética de cráneo y columna. Debido a que en algunas ocasiones el meduloblastoma se disemina fuera del sistema nervioso central, especialmente al hueso, puede que sea útil una exploración ósea con gammagrafía ósea, así como una biopsia de médula ósea en los pacientes sintomáticos o con niveles anormales de hemoglobina; otro estudio necesario es un gammagrama o ultrasonido hepático por la posibilidad de metástasis a este sitio.

Estadificación

Hasta hace poco, el sistema de estadificación más comúnmente utilizado era el propuesto por Chang²³ (Cuadro I). Este sistema estadifica al tumor mediante una evaluación clínico-quirúrgica. Sin embargo, algunos expertos están empleando sistemas de clasificación postoperatorios alternativos que se basan en impresiones quirúrgicas y estudios posoperatorios por imágenes. Los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen claramente un riesgo mayor de recaída.²⁴ En nuestra experiencia,²⁵ así como en la de muchos autores,²⁶ el parámetro de metástasis es mucho más relevante que el tamaño del tumor o su extensión.

Factores pronósticos

Entre los factores de mal pronóstico (Cuadro II) se encuentran la edad menor de tres años al momento del diagnóstico, la complicación del tronco encefálico, la resección subtotal y el tumor fuera de la fosa posterior.^{27,28} Por lo tanto, el tamaño-volumen del tumor residual es un factor pronóstico indiscutible que hemos señalado en nuestra experiencia (Cuadro III).

Los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales también son neoplasias con pronóstico más desfavorable que los infratentoriales.²⁹ La importancia pronóstica de la complicación del tronco encefálico sigue en debate. Estas variables de pronóstico tienen que evaluarse en el contexto del tratamiento recibido. La variedad de células grandes anaplásicas también es de mal pronóstico.

Los marcadores biológicos tales como TrkC, expresión C-MYC y HER2, pueden ser predictivos e independientes, pero aún no han sido incorporados en los esquemas de

estadificación.^{27,30-32} En la actualidad se utilizan dos variedades pronósticas:²⁷

- **Riesgo promedio:** Niños mayores de 3 años de edad con tumores de la fosa posterior; el tumor ha sido extirpado totalmente o casi totalmente (<1.5 cm³ de enfermedad residual) y no haya diseminación.³ Afortunadamente en nuestra experiencia³³ y en la mayoría de los autores,^{26,34,35} más de 65% de estos niños pertenece a este grupo.
- **Riesgo alto:** Niños menores de tres años de edad o con enfermedad metastásica, resección subtotal (>1.5 cm³ de enfermedad residual), localización fuera de la fosa posterior o una combinación de las tres,^{36,37} además de una variedad histopatológica de anaplasia.³⁸

Tratamiento: conceptos generales

Muchas de las mejoras en la supervivencia del cáncer infantil se han logrado como resultado de pruebas terapéuticas que han durado muchos años en ser evaluadas y que han contribuido al mejoramiento de estos niños, con tasas de curación cada día mejores y aumento en la calidad de vida en los sobrevivientes.

Para determinar e implementar un tratamiento óptimo, se requiere la planificación del tratamiento por parte de un

Cuadro I. Sistema de estadificación de Chang para meduloblastoma

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

Cuadro II. Factores de riesgo en meduloblastoma

Supervivencia aumentada	Supervivencia disminuida
Sexo femenino	Edad menor a 3 años al diagnóstico
Resección quirúrgica completa	Resección quirúrgica subtotal
Sin metástasis	Con metástasis (> M1)
Histología: desmoplásico	Células grandes anaplásico
Aumento del índice de apoptosis	Índice proliferativo elevado Ki-67/MIB-1
Hiperdiploidia	Aneuploidia
• Expresión elevada del <i>TRKC</i>	• Expresión elevada de <i>ERBB2</i>
• Genes característicos de diferenciación cerebelosa (β -NAP, NSCL1, canales de sodio)	• Pérdida aislada de la heterocigocidad del 17p
• Genes que codifican la matriz extracelular de las proteínas (PLOD, hidroxilasa lisil, colágena tipo V α 1, elastina)	• Expresión y amplificación de <i>c-MYC</i>
	• Regulación del PDGFR
	• Sobreexpresión de calbindin-D
	• Genes relacionados a la proliferación y metabolismo (<i>MYBL2</i>) enolasa 1, <i>HMG1(Y)</i> , Citocromo C oxidasa, resenina mutidroga (sorcin)

equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el tratamiento de tumores cerebrales infantiles.

La cirugía desempeña un papel primordial que definitivamente interviene directamente en el pronóstico.^{39,40} Por lo tanto, es una piedra angular del tratamiento en manos de neurocirujanos pediatras con experiencia. El tratamiento con cirugía consiste en intentar producir la máxima reducción del tumor, sin causar efectos deletéreos para la función o la vida. Los niños sin enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia libre de progresión mejor que cuando existe enfermedad residual. Después de la operación se deberán llevar a cabo estudios para determinar si el paciente tiene un riesgo alto de recaer. Los pacientes con tumor extenso deben ser considerados con alto riesgo de recaer, y deben ser tratados con protocolos diseñados específicamente para ellos.⁴¹

Cuadro III. Tamaño-volumen del tumor en 47 pacientes consecutivos con diagnóstico inicial de meduloblastoma, así como SVLE

	Edad meses	Volumen mm ³	% resección	Residual mm ³	% residual	% SVLE
Media	83.5	4,816.3	83.8	1,464.3	17.1	55.1
Mediana	72.0	750.0	90.0	95.0	12.8	37.2
DE	48.1	18,709.9	12.4	7,481.9	16.7	48.0
Mínimo	21.0	38.0	50.0	0.0	0.0	5.2
Máximo	180.0	188,280.0	100.0	51,312.0	65.1	151.6

DE = Desviación estándar; SVLE = Supervivencia libre de enfermedad.

La colocación de una derivación ventrículo-peritoneal en hipertensión endocraneana está indicada previa valoración del neurocirujano. En esta última instancia siempre se debe tener en mente la posibilidad de diseminación eventual de las células neoplásicas al peritoneo,⁴² lo cual condicionará un pronóstico desfavorable. Sin embargo, reportes recientes apoyados en los factores de riesgo analizados no parece influir en la supervivencia final y, por lo tanto, en el pronóstico.²⁷

El meduloblastoma es un tumor radiosensible. Debido a esto, el uso de radioterapia principalmente hiperfraccionada constituye la otra piedra angular en el tratamiento de estos tumores.^{43,44} Los campos a radiar son cráneo (36 Gy), neuroeje completo (23.4 Gy) y fosa posterior 54 a 55.8 Gy. En nuestra institución tradicionalmente hemos utilizado estas dosis. Sin embargo, a finales de los años ochenta sólo utilizábamos cirugía y radioterapia, pudiendo demostrar posteriormente que el agregar quimioterapia mejoraba la supervivencia.³⁹ En ese entonces el concepto de dividir a los pacientes con factores de riesgo no estaba presente.

El concepto actual es administrar radioterapia con acelerador lineal para tratar de disminuir los efectos deletéreos en el paciente con talla baja, alteraciones intelectuales y morbilidad endocrina, pero también para delimitar exactamente la radiación a los campos tumorales. Sin embargo, a pesar de estas técnicas y equipos modernos, las secuelas a mediano y largo plazo pueden estar presentes.^{25,45} Las técnicas más recientes con radioterapia conformacional⁴⁶ permiten administrar la dosis completa al tumor primario, reduciendo la dosis de radiación a la cóclea y al eje hipotálamo-hipofisario.

Cuando se utilizan técnicas por debajo del estándar óptimo, generalmente terminan con el fracaso entre la unión de los campos cerebroespinales o en la región de la placa cribiforme.

Se ha demostrado que la quimioterapia es activa en pacientes con meduloblastomas recurrentes o metastásicos. Estudios aleatorios prospectivos indican que la quimioterapia adyuvante administrada durante la radioterapia y después de la misma, puede mejorar la supervivencia general para el subconjunto de niños con meduloblastoma que tienen factores pronósticos menos favorables.^{6,26,47} Los niños menores de tres años de edad son particularmente susceptibles al efecto adverso de la radiación en el desarrollo del cerebro. Se ha observado con frecuencia déficit de crecimiento y desarrollo neurológico.^{6,26} Por esta razón, se está estudiando la posibilidad de que la quimioterapia permita un retraso en la administración de la radioterapia; algunos resultados preliminares sugieren que la quimioterapia puede retardar y, algunas veces, evitar la necesidad de administrar radioterapia a niños con meduloblastoma.^{6,48,49} Se están diagnosticando cada vez con más frecuencia tumores secundarios en los pacientes radiados que sobreviven por largo tiempo. El manejo de estos pacientes es complejo ya que requiere un enfoque multidisciplinario.

Conceptos especiales en riesgo promedio

El tratamiento tradicional posquirúrgico para estos pacientes ha consistido en radioterapia a cráneo, fosa posterior y a todo

el neuroeje (médula espinal). El refuerzo estándar en el meduloblastoma es a la fosa posterior completa; los patrones de fracaso indican que el uso a este sitio es indispensable y eficaz para evitar una recurrencia locorregional, a la vez que se relaciona con una toxicidad reducida. Según algunos autores, los intentos por disminuir la dosis de radioterapia a cráneo-espinal a 2340 cGy han resultado en aumento de la incidencia de recaídas leptomeníngeas aisladas.⁵⁰ Para Packer y colaboradores³⁵ se debe instituir sólo en los casos de bajo riesgo (resección quirúrgica completa en mayores de 3 años), complementado con quimioterapia a base de nitrosoureas, vincristina y cisplatino por 48 semanas. La gran ventaja de este abordaje ha sido la significativa disminución de la neurotoxicidad. En nuestra experiencia³⁹ hemos podido demostrar estos resultados en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. La radioterapia acompañada de quimioterapia ha mostrado controlar la enfermedad del paciente en 80% y podría disminuir la severidad de las secuelas neurocognitivas.⁵¹

Conceptos especiales en riesgo alto

En pacientes que presentan riesgo alto, la adición de quimioterapia ha aumentado la duración de la supervivencia libre de enfermedad. Algunos estudios muestran que aproximadamente 50 a 60% de estos pacientes logrará controlar la enfermedad a largo plazo.⁵² Éstos son pacientes que en el momento del diagnóstico tienen tumores extensos localmente y con frecuencia no reseables en la fosa posterior, extensión hacia el tronco del encéfalo al diagnóstico, enfermedad metastásica no contigua dentro o fuera del sistema nervioso central o una combinación de los tres. La quimioterapia adyuvante ha mejorado la supervivencia libre de progresión para pacientes con estos parámetros de "riesgo pobre".^{41,53} Estos pacientes deben ser considerados para tratamientos de quimioterapia muy intensos seguidos de terapia ablativa con sostén de células progenitoras, alcanzándose a rescatar menos de la mitad de estos niños.⁵⁴ También en estos pacientes parecería que otra alternativa viable son los esquemas de fase II, sin embargo, en nuestra experiencia en un estudio internacional de irinotecan más carboplatino no pudimos documentar una respuesta estadísticamente significativa. Otras opciones consisten en la aplicación de nuevos agentes sistémicos o agregar quimioterapia intratecal.²⁵

Niños menores de tres años de edad

Algunos pacientes menores de tres años de edad con meduloblastoma recientemente diagnosticado responderán, al menos temporalmente, a la quimioterapia.⁵⁵ Algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedad posoperatoria residual mínima, pueden tener una respuesta duradera.^{56,57} Los niños tratados con quimioterapia solamente podrían tener mejores resultados neurocognitivos que aquellos tratados con radioterapia, con o sin quimioterapia.⁵⁸ La modalidad de radioterapia en este grupo debe ser preferentemente con la variedad conformacional y dirigida exclusivamente al lecho

Cuadro IV. Pacientes con diagnóstico reciente de meduloblastoma que se sometieron a cirugía, radioterapia y a diferentes esquemas de quimioterapia

Autores/ referencia	Población estudiada	Supervivencia libre de enfermedad (% a 5 años)
Rivera-Luna, et al. ⁽⁵⁵⁾	49	66% sin tratamiento previo (menores de 3 años)
Rutkowski, et al. ⁽⁵⁷⁾	65	79% (riesgo estándar)
López-Aguilar, et al. ⁽⁵²⁾	26	64% (alto riesgo)
Rivera-Luna, et al. ⁽³³⁾	15	53% (enfermedad progresiva)
Rivera-Luna, et al. ⁽³⁹⁾	89	Sin tratamiento previo 67% (>3 años de edad)
Packer, et al. ⁽²⁶⁾	65	79% (estudio no aleatorio)
Bouffet, et al. ⁽²⁴⁾	23	43% (enfermedad metastásica)
Zeltzer, et al. ⁽²⁸⁾	203	63% (estudio aleatorio)

tumoral. Sin embargo, con esta última modalidad puede haber deficiencia neurológica previa a la iniciación de la terapia; en algunos casos se ha notado daño neurológico progresivo.⁵⁸

Por esta razón se deberá hacer un esfuerzo especial para que los pacientes menores de tres años de edad ingresen a estudios que usen quimioterapia para postergar, modificar o evitar la necesidad de usar radioterapia. Con algo de éxito se ha usado quimioterapia en dosis elevadas con rescate de células progenitoras autólogas.⁵⁹ En nuestra experiencia hemos podido rescatar a un número limitado de estos niños con este procedimiento.⁵⁴ En algunos casos va seguido de radioterapia focal en niños pequeños con enfermedad recurrente localizada, en quienes ha fallado la quimioterapia primaria. En años recientes toda la morbilidad en pacientes menores de 3 años se ha podido abatir con la radioterapia conformacional.⁴⁶ Se ha señalado que este procedimiento ha permitido obtener excelentes respuestas terapéuticas y, por lo tanto, supervivencias casi comparables con los niños mayores de 3 años.

La recurrencia de los tumores cerebrales infantiles no es poco común y puede suceder muchos años después del tratamiento inicial.⁶⁰ La enfermedad puede recurrir en el sitio del tumor primario o en sitios no contiguos del sistema nervioso central. La recaída sistémica es poco común, pero ocurre. En el momento de la recurrencia, lo indicado para todos los tumores malignos y a veces para lesiones más benignas (diferenciado), es una evaluación completa de la extensión de la recurrencia. Puede ser necesaria una biopsia o una resección para confirmar la recaída, ya que entidades tales como un tumor secundario o la necrosis del cerebro relacionada con el tratamiento pueden no distinguirse clínicamente de una recurrencia del tumor. La necesidad de intervención quirúrgica deberá individualizarse con base en el tipo del tumor inicial, la duración entre el tratamiento inicial y la reaparición de la lesión y el cuadro clínico. Los pacientes con meduloblastoma que recurren después de recibir radioterapia sola deben ser considerados para el tratamiento con

agentes activos conocidos, los cuales incluyen vincristina, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino, lomustina y etopósido; aunque se ve una respuesta en más de 50% de los pacientes, el control de la enfermedad a largo plazo es poco común. Debido a la alta morbilidad ocasionada por la radioterapia en menores de tres años, la cirugía continúa siendo la base para mejorar el pronóstico seguida de la quimioterapia.

En conclusión, son indiscutibles los grandes avances en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos tumores. Indiscutiblemente que en los países industrializados la supervivencia es mucho mejor, debido al conocimiento más amplio de estos tumores, el sistema de referencia y contrarreferencia y los grandes esfuerzos de protocolos nacionales (Cuadro IV). En México, los esfuerzos desarrollados desde hace un par de años han traído consigo dentro de los grupos de trabajo del Comité de Enfermedades Hematooncológicas en Pediatría de la Academia Nacional de Medicina, resultados que comienzan a ser prometedores para el manejo protocolizado de éste y otro tipo de neoplasias de la infancia. Es importante recordar que sólo el manejo multidisciplinario permitirá que la supervivencia del niño con cáncer mejore cada día.

Referencias

1. **Ries LA, Percy CI, Bunin GR.** Introduction-SEER Pediatric Monograph En: Ries I, Smith M, Gurney JG, eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda MD: National Cancer Institute. SEER Program, NIH (Pub No. 99-4649); 1999. pp. 1-15.
2. **Rivera-Luna R.** Conceptos generales del cáncer infantil en México. La investigación en oncología pediátrica En: Rivera-Luna R, ed. Oncología pediátrica. Conceptos básicos y clínicos. México: Intersistemas; 2002; pp. 1-13.
3. **Bunin GR.** Risk factors for childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:277-288.
4. **Greenberg RS, Shuster JL Jr.** Epidemiology of cancer in children. *Epidemiol Rev* 1985;7:22-48.
5. **Grovas A, Fremgen A, Rauck A, Ruymen FB, Hutchinson CL, Winchester DP, et al.** The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. *Cancer* 1997;80:2321-2332.
6. **Rivera-Luna R.** Tumores del sistema nervioso central En: Rivera-Luna R, ed). *Hemato/Oncología pediátrica. Principios generales.* México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp. 335-366.
7. **Cohen ME, Duffman PK.** Brain tumors in children: principles of diagnosis and treatment. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.
8. **Russo C, Pellarin M, Tingby O, Bollen AW, Loblorn KR, Mohapatra G, et al.** Comparative genomic hybridization in patients with supratentorial and infratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 1999;86:331-339.
9. **Nicholson JC, Ross FM, Kohler JA, Ellison DW.** Comparative genomic hybridization and histological variation in primitive neuroectodermal tumours. *Br J Cancer* 1999;80:1322-1331.
10. **Ellison D.** Classifying the medulloblastomas insights from morphology and molecular genetics. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28:257-282.
11. **The Childhood Brain Tumor Consortium.** A study of childhood brain tumors based on surgical biopsies from ten North American institutions: sample description. *J Neurooncol* 1988;6:9-23.
12. **Kernohan JW.** Tumors of congenital origin En: Minkler J, ed. *Pathology of the nervous system.* New York: McGraw-Hill; 1971. pp. 1927-1937.
13. **Giagaspero F, Chieco P, Ceccarelli C, Lisignoli R, Pozzuoli R, Gambacorta M, et al.** Desmoplastic versus classic medulloblastoma: comparison of DNA content, histopathology and differentiation. *Virchows Archiv* 1991;418:207-214.
14. **Gilbertson R, Wickramasinghe C, Hernan R, Balaji V, Hunt D, Jones-Wallace D, et al.** Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma. *Br J Cancer* 2001;85:705-712.
15. **Goldberg-Stern H, Gadoth N, Stern S, Cohen IJ, Zaizov R, Sandbank V.** The prognostic significance of glial fibrillary acidic protein staining in medulloblastoma. *Cancer* 1991;68:568-573.
16. **Grotzer MA, Hogarty MD, Janss AJ, Liu X, Zhao H, Eggert A, et al.** MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:2425-2433.

17. **Dehner LP.** Peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. A nosologic concept seeking a consensus. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110: 997-1005.
18. **Rorke LB.** The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983;42:1-15.
19. **Gilles FH.** Classifications of childhood brain tumors. *Cancer* 1985;56:1850-1857.
20. **Rorke LB, Gilles FH, Davis RL, Becker LE.** Revision of the World Health Organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer* 1985;56:1869-1886.
21. **Gajjar A, Fouladi M, Walter AW, Thompson SJ, Reardon DA, Merchant TE, et al.** Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:1825-1828.
22. **Rollins NK, Lowry PA, Shapiro KN.** Comparison of gadolinium-enhanced MR and thallium-201 single photon emission computed tomography in pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:8-14.
23. **Chang CH, Housepian EM, Herbert C.** An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastoma. *Radiology* 1969;93:1351-1359.
24. **Bouffet E, Gentet JC, Doz F, Tron P, Roche H, Plantaz D, et al.** Metastatic medulloblastoma: the experience of the French Cooperative M7 Group. *Eur J Cancer* 1994;30:1478-1483.
25. **Rivera-Luna R, Rueda-Franco F, Lanche-Guevara MT, Martínez-Guerra G.** Multidisciplinary treatment of medulloblastoma in childhood. *Child's Nerv Syst* 1987;3:228-231.
26. **Packer RJ, Sutton LN, Goldwein JW, Perilongo G, Bunnin G, Ryan J, et al.** Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg* 1991;74:433-440.
27. **Gajjar A, Hernan R, Kocak M, Fuller C, Lee Y, McKinnon PJ, et al.** Clinical, histopathological and molecular markers of prognosis: towards a new disease risk stratification for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2004;22:984-993.
28. **Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al.** Metastasis, stage, adjuvant treatment and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children. Conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase II study. *J Clin Oncol* 1999;17:832-845.
29. **Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, Geyer JR, Allen JC, Finlay JL, et al.** Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Children's Cancer Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1687-1696.
30. **Zerbini C, Gelber RD, Weinberg D, Sallan SE, Barnes P, Kupsky W, et al.** Prognostic factors of medulloblastoma, including DNA ploidy. *J Clin Oncol* 1993;11:616-622.
31. **Biegel JA, Janss AJ, Raffel C, Sutton L, Rorke LB, Harper JM, et al.** Prognostic significance of chromosome 17p deletions in childhood primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the central nervous system. *Clin Cancer Res* 1997;3:473-478.
32. **Grotzer MA, Janss AJ, Fung KN, Biegel JA, Sutton LN, Rorke LB, et al.** TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:1027-1035.
33. **Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R, Gómez-Martínez R, Rueda-Franco F, Marhx-Bracho A, et al.** Outcome of children with previously untreated medulloblastoma with two different chemotherapy regimens. *Internat J Ped Hem/Onc* 1998;5:313-322.
34. **Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Veznia LG, Allen JC, Ris MD, et al.** Treatment of children with medulloblastoma with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2127-2136.
35. **Garton GR, Schomberg PJ, Scheithauer BW, Shaw EG, Ilstrup DM, Blackwell CR, et al.** Medulloblastoma-prognostic factors and outcome of treatment: a review of the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1077-1086.
36. **Rivera-Luna R, Medina-Sansón A, Leal-Leal C, Pantoja-Guillén F, Zapata-Terrés, Cárdenas-Cardós R, et al.** Brain tumors in children under 1 year of age. Emphasis on the relationship of prognostic factors. *Child Nerv Syst* 2003;19:311-314.
37. **Allen JC, Nirenberg A, Donahue B.** Hyperfractionated radiotherapy and adjuvant chemotherapy for high risk PNET. *J Neurooncol* 1992;12:262-70.
38. **Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedmann HS, Strother DR, Duffner PK, et al.** Large cell/anaplastic medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group Study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:857-865.
39. **Rivera-Luna R, Gómez-Martínez R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R, Castellanos-Toledo A, Rueda-Franco F, et al.** Is the ancillary chemotherapy approach of any value in the surgical-radiotherapy treatment of infratentorial primitive neuroectodermal tumors? *Child Nerv Syst* 1998;14:109-112.
40. **Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P.** Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1996;38:265-271.
41. **Kovnar EH, Kellie SJ, Horowitz ME, Sanford RA, Langston JW, Mulheran RK, et al.** Pre-irradiation cisplatin and etoposide in the treatment of high-risk medulloblastoma and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: A phase II study. *J Clin Oncol* 1990;8:330-336.
42. **Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP.** Metastasis via ventriculoperitoneal shunt in patients with medulloblastoma. *J Neurosurg* 1976;44:562-66.
43. **Miralbell R, Bleher A, Huguenin P, Ries G, Kann R, Mirimanoff RD, et al.** Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:523-529.
44. **del Charco JO, Bolek TW, McCollough WM, Maria BL, Kedar A, Braylan RC, et al.** Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30-year review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:147-154.
45. **Mabbott DJ, Spiegler BJ, Greenberg ML, Rutka JT, Hyder DJ, Bouffet E, et al.** Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2005;23:2256-2263.
46. **Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, Marsh R, Martel MK.** The use of 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:77-82.
47. **Bloom HJG, Gleebs J, Bell J.** The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950-1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:773-745.
48. **Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardós R, Martínez-Avalos A, Rivera-Ortegon F.** The implication of treatment in children under 5 years of age with malignant brain tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:151.
49. **Goldwein J, Radcliffe J, Johnson J, Moshang T, Packer RJ, Sutton LN, et al.** Updated results of a pilot study of low dose craniospinal irradiation plus chemotherapy for children under five with cerebellar primitive neuroectodermal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:899-904.
50. **Thomas PR, Deutsch JM, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al.** Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:3004-3011.
51. **Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM.** Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2001;19:3470-3476.
52. **López-Aguilar E, Sepúlveda-Vildosola AC, Rivera-Márquez H, Cerecedo-Díaz F, Santacruz-Castillo E, Valdez-Sánchez M, et al.** Survival of patients with medulloblastoma treated with carboplatin and etoposide before and after radiotherapy. *Arch Med Res* 1998;29:313-317.
53. **Gentet JC, Bouffet E, Doz F, Tron P, Roche H, Thyss A, et al.** Preirradiation chemotherapy including "eight drugs in 1 day" regimen and high-dose methotrexate in childhood medulloblastoma: Results of the M7 French Cooperative Study. *J Neurosurg* 1995;82:608-614.
54. **Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Meza-Coria C.** Is autologous bone marrow transplant (ABMT) and high dose chemotherapy an approach that can rescue some children with advanced cancer disease? *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:1-9.
55. **Rivera-Luna R, López E, Rivera-Márquez H, Rivera-Ortegon F, Altamirano-Álvarez E, Mercado G, et al.** Survival of children under 3 years old with medulloblastoma: a study from the Mexican Cooperative Group for Childhood Malignancies. *Child Nerv Syst* 2002;18:38-42.
56. **Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedmann HS, Burger PC, Cohen ME, et al.** Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725-1731.
57. **Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Sorensen N, et al.** Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978-986.
58. **Copeland DR, deMoor C, Moore BD, Ater JL.** Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. *J Clin Oncol* 1999;17:3476-3486.
59. **Dallorso S, Dini G, Ladenstein R, Cama A, Milanaccio C, Barra S, et al.** Evolving role of myeloablative chemotherapy in the treatment of childhood brain tumors. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:31-34.
60. **Lefkowitz IB, Packer RJ, Ryan SG, Shah N, Alavi J, Rorke LB, et al.** Late recurrence of primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Cancer* 1988;62:826-830.