

ORIGINAL

Meduloblastoma: mejoría de la supervivencia en las últimas décadas. Experiencia de un centro



Lucía Igual Estellés^{a,b,*}, Pablo Berlanga Charriel^b y Adela Cañete Nieto^b

^a Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Recibido el 25 de enero de 2016; aceptado el 1 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 8 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Tumores
embrionarios;
Meduloblastoma;
Análisis de
supervivencia;
Factores pronóstico

Resumen

Objetivo: Analizar las variaciones en el tratamiento del meduloblastoma, el tumor cerebral más frecuente en la infancia, y su repercusión en la supervivencia durante las 2 últimas décadas, así como sus características clínicas y anatomopatológicas.

Pacientes y métodos: Análisis de supervivencia de todos los casos de meduloblastoma diagnosticados en menores de 14 años desde enero de 1990 hasta diciembre del 2013 en una Unidad de Oncología Pediátrica.

Resultados: Sesenta y tres pacientes fueron diagnosticados y tratados de meduloblastoma. La mediana de seguimiento fue 5,1 años (rango 0,65-21,7 años). La supervivencia global (SG) a los 3 y 5 años fue $66 \pm 13\%$ y $55 \pm 14\%$, respectivamente. En los pacientes diagnosticados en la década de los 90, la SG a los 5 años fue $44\% \pm 25\%$, observándose un ascenso hasta $70 \pm 23\%$ ($p = 0,032$) a partir del año 2000. En el modelo de regresión logística se incluyeron los factores clínicos implicados en el pronóstico: edad ($p = 0,008$), presencia de metástasis y/o resto tumoral ($p = 0,007$) y haber recibido quimioterapia, junto a radioterapia, tras la cirugía ($p = 0,008$), observándose diferencias estadísticamente significativas para todos ellos.

Conclusión: En la última década se ha producido un importante aumento de la supervivencia del meduloblastoma en nuestro centro. En el análisis multivariante se observó que esta mejoría no estaba relacionada con la fecha de diagnóstico, sino con la introducción de la quimioterapia en el tratamiento adyuvante. Se confirmó que los factores clínicos relacionados significativamente con un peor pronóstico son la edad y la presencia de metástasis al diagnóstico.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igual.luc@gva.es (L. Igual Estellés).

KEYWORDS

Embryonal tumours;
Medulloblastoma;
Survival analysis;
Prognostic factors

Medulloblastoma: improved survival in recent decades. Unicentric experience**Abstract**

Objective: The aim of the study is to analyse variations in the treatment of medulloblastoma, the most common childhood brain tumour, and its impact on survival over the past two decades, as well as its clinical and pathological features.

Patients and methods: Survival analysis of all patients under 14 years old diagnosed with medulloblastoma between January 1990 and December 2013 in a Paediatric Oncology Unit.

Results: Sixty-three patients were diagnosed and treated for medulloblastoma, with a median follow-up of 5.1 years (range 0.65-21.7 years). The overall survival (OS) at 3 and 5 years was $66 \pm 13\%$ and $55 \pm 14\%$, respectively.

The OS at 5 years was $44\% \pm 25\%$ in patients diagnosed in the 1990's, showing an increase to $70\% \pm 23\%$ ($p=0.032$) since 2000. Clinical prognosis factors were included in the logistic regression model: age ($p=0.008$), presence of metastases and/or residual tumour ($p=0.007$), and receiving chemotherapy with radiotherapy after surgery ($p=0.008$). Statistically significant differences were observed for all of them.

Conclusion: In our institution there has been a significant increase in medulloblastoma survival in the last decades. Multivariate analysis showed that this improvement was not related to the date of diagnosis, but with the introduction of chemotherapy in adjuvant treatment. This study confirmed that clinical factors significantly associated with worse outcome were age and presence of metastases at diagnosis.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más frecuentes en niños y la primera causa de muerte relacionada con cáncer en la infancia¹.

Los tumores de origen embrionario suponen aproximadamente el 25% de todos los tumores primarios del SNC en menores de 18 años². Según la WHO, podemos clasificarlos en 3 grupos: medulloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (sPNET)³.

El *medulloblastoma* es el tumor cerebral más frecuente en los niños, supone el 15-20% de todos los tumores del SNC. Es de origen neuroectodérmico y de localización infratentorial. Aproximadamente el 75% asienta en el vermis cerebeloso y crece hacia el cuarto ventrículo. Es más frecuente en los varones ($\approx 65\%$) y la mediana de edad de presentación se sitúa alrededor de los 7 años³. Clásicamente, el medulloblastoma se ha clasificado según su histología: clásico, desmoplásico/nodular, de extensa modularidad, anaplásico o de células grandes, observándose peor pronóstico en la variante anaplásica y de células grandes⁴, y pronóstico favorable en los medulloblastomas desmoplásicos.

Los síntomas derivados de la hipertensión intracraneal son la forma de presentación clínica más frecuente: cefalea, náuseas y vómitos, irritabilidad, etc., de semanas, e incluso meses, de evolución, aunque también pueden aparecer síntomas relacionados con la localización tumoral: alteraciones del equilibrio, ataxia, dismetría, parálisis del VI par, etc.⁵.

El diagnóstico inicial se realiza mediante tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética (RM). La TC permite evaluar de forma urgente el tumor y sus complicaciones, pero el estudio de elección es la RM⁶. Hasta un 30%

de los casos pueden estar diseminados a través el espacio subaracnoideo en el momento del diagnóstico, por lo que el estudio de extensión se completa con una RM espinal y con el análisis citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR)⁷. Las metástasis extraaxiales son muy infrecuentes⁸.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros tumores de la fosa posterior, como astrocitomas pilocíticos, ependimomas o AT/RT^{6,9}. Por ello, el diagnóstico definitivo requiere confirmación histopatológica.

El pronóstico de este tumor está estrechamente relacionado con 3 factores clínicos principales: la edad del paciente, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y la existencia de tumor residual tras la cirugía, observándose peor pronóstico en menores de 3-5 años, en pacientes con enfermedad diseminada o con resto tumoral $> 1,5 \text{ cm}^2$ ^{10,11}.

Los avances en investigación de los últimos años han llevado a una reciente categorización molecular del medulloblastoma en 4 subgrupos: grupo Wnt/ β catenina, grupo Sonic-Hedgehog, grupo 3 y grupo 4, cada uno de ellos con características biológicas y clínicas diferentes^{12,13}. Por ejemplo, el subgrupo 3 es el de peor pronóstico y se asocia con frecuencia a la amplificación *myc*^{12,14,15}.

Los pilares del tratamiento son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, con diferentes esquemas terapéuticos según los factores de riesgo mencionados. La exéresis tumoral, tan radical como sea posible, es la primera actitud terapéutica. Seguida en todos los casos, salvo en niños pequeños, de radioterapia craneoespinal con boost en la fosa posterior a mayor o menor dosis, según el riesgo. La quimioterapia (derivados del platino, lomustina, metotrexato, etc.) ha demostrado su utilidad como tratamiento

adyuvante desde los años 90, su intensidad es determinante en los casos de alto riesgo o en aquellos pacientes que no pueden recibir radioterapia por sus importantes secuelas, como los menores de 5 años.

En esta revisión vamos a analizar los factores clínicos implicados en el pronóstico del meduloblastoma, las variaciones en su tratamiento a lo largo de las últimas décadas y su repercusión en la supervivencia.

Pacientes y método

Revisión retrospectiva de todos los pacientes ≤ 14 años con diagnóstico histopatológico de meduloblastoma tratados en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital La Fe entre enero de 1990 y diciembre del 2013. Todos los casos fueron confirmados histológicamente por un patólogo especialista en tumores pediátricos. Se excluyó a los pacientes remitidos desde otros centros hospitalarios para trasplante de progenitores hematopoyéticos o radioterapia. El estudio de extensión se realizó mediante RM craneoespinal (excepto 1 paciente de 1990 en los que se realizó TC craneal) y análisis citológico del LCR. La extensión de la enfermedad se estableció según la clasificación de Chang¹⁶ entendiéndose como enfermedad metastásica cualquier meduloblastoma con citología positiva para células tumorales y/o con diseminación en el espacio subaracnoideo supra/infratentorial diagnosticada por pruebas de imagen. Todos los pacientes fueron tratados según protocolos consecutivos de la International Society of Pediatric Oncology (SIOP) en función de los distintos factores de riesgo. Durante los 90, los protocolos de tratamiento del meduloblastoma de riesgo estándar evaluaban, de forma aleatorizada, la eficacia de añadir quimioterapia adyuvante¹⁷⁻²⁰. Por ello, tras la cirugía, algunos pacientes recibieron exclusivamente radioterapia y otros quimioterapia y radioterapia. Los niños menores de 3-5 años fueron tratados únicamente con quimioterapia tras la exéresis quirúrgica. Los meduloblastomas de alto riesgo se trataron con cirugía, radioterapia y quimioterapia a altas dosis^{19,21} (tabla 1). Para esta revisión se consideró de alto riesgo a aquellos pacientes con meduloblastoma metastásico y/o resto tumoral $> 1,5\text{cm}^2$ y de riesgo estándar si la resección fue total o con resto $< 1,5\text{cm}^2$ (subtotal) sin diseminación.

Se recogieron las siguientes variables: fecha de nacimiento/diagnóstico/recaída/defunción/último seguimiento, sexo, clínica al diagnóstico, localización radiológica, grado de extensión de la enfermedad (RM/LCR), subtipo histológico, esquema de tratamiento utilizado, presencia de enfermedad residual tras la cirugía, grado de respuesta al tratamiento y evolución.

Las variables categóricas se describieron con el recuento numérico (porcentaje) de cada categoría. Las variables continuas como media \pm desviación estándar (DE) si la distribución fue normal ($p > 0,05$, prueba de Kolmogorov-Smirnov) o como mediana y rango si la distribución no fue normal. La estimación de la curva de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, la comparación univariante mediante el test Log-Rank y la multivariante mediante regresión de Cox. En el análisis multivariante se incluyeron los factores pronóstico que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante y aquellos factores

Tabla 1 Protocolos vigentes durante los periodos revisados (1990-2013)

Protocolo	Esquema de tratamiento
SIOP 1	Cirugía + RT +/- QT (<i>lomustina, vincristina</i>)
SIOP PNET 3	MB RE: cirugía +/- QT (<i>vincristina, carboplatino, etopósido, ciclofosfamida</i>) + RT MB AR: cirugía + QT (<i>vincristina, carboplatino, etopósido, ciclofosfamida</i>) + RT
HIT-SIOP PNET 4 MB RE	Cirugía + RT + 8 ciclos QT (<i>cisplatino, lomustina, vincristina</i>)
Esquema HART MB AR	QT altas dosis (<i>metotrexato, vincristina, etopósido, ciclofosfamida, carboplatino</i>) + RT hiperfraccionada y acelerada a altas dosis (HART) + doble megaterapia (<i>tiotepa</i>) con trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo
Sehop < 3años	Cirugía + QT (<i>cisplatino, etopósido, vincristina, ciclofosfamida, metotrexato, carboplatino</i>)
Esquema Head Start < 3años	QT 3 ciclos (<i>vincristina, etopósido, ciclofosfamida, cisplatino +/- metotrexato</i>) + 3 ciclos megaterapia (<i>tiotepa, carboplatino</i>) con trasplante autólogo

MB AR: meduloblastoma alto riesgo; MB RE: meduloblastoma riesgo estándar; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

clínicos tradicionalmente considerados de mal pronóstico. Se aceptó como límite de significación estadística una $p \leq 0,05$. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 20.0 y las gráficas con R 3.0.2.

Resultados

En el periodo analizado se diagnosticaron 86 tumores embrionarios del SNC en pacientes menores de 14 años. El 74,4% de estos tumores fueron meduloblastomas ($n = 63$), el 24,4% sPnet ($n = 22$), así como un único AT/RT (1,1%).

Pacientes

La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue 7 años (rango: 7 meses-14 años). Cuarenta y dos pacientes eran varones (66,7%) y 21 niñas (33,3%). La clínica más frecuente de presentación fueron los síntomas de hipertensión intracraneal: 50 pacientes presentaban vómitos (79,4%) y 45 cefalea (71,4%) en el momento del diagnóstico. Otros síntomas neurológicos relacionados con la localización tumoral fueron: alteraciones de la marcha o ataxia (36,5%), estrabismo o diplopía por afectación del VI par (12,7%) o clínica

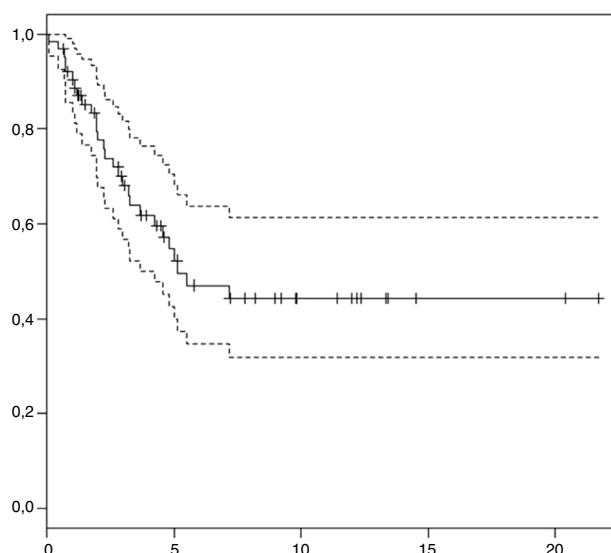
Tabla 2 Características de los pacientes (n = 63)

Características	n (%)
Sexo	
Varón	42 (66,7)
Mujer	21 (33,3)
Síntomas al diagnóstico	
Vómitos	50 (79,4)
Cefalea	45 (71,4)
Ataxia/alteraciones de la marcha	23 (36,5)
Hidrocefalia + sistema derivación	17 (26,9)
Afectación de pares craneales	14 (22,2)
Parálisis del VI par	8 (12,7)
Otros	16 (25,3)
Localización	
Vermis	47 (74,6)
Hemisferio cerebeloso izquierdo	15 (23,8)
Hemisferio cerebeloso derecho	10 (15,8)
IV ventrículo	36 (57,1)
Otros (pedúnculos cerebelosos...)	6 (9,5)
Estadificación	
Localizado	40 (63,4)
M1 (localizado, LCR +)	3 (4,8)
Metastásico (M2-M4)	20 (31,7)
Histología	
Mb clásico	46 (71,4)
Mb desmoplásico/nodular	15 (25,4)
Mb anaplásico	1 (1,6)
Mb de células grandes	1 (1,6)
Protocolo de tratamiento	
SIOP 1	7 (11,1)
SIOP 3	19 (30,2)
SIOP PNET 4	16 (25,3)
SEHOP < 3 años	7 (11,1)
Esquema HEAD START < 3 años	3 (4,8)
Esquema HART MILAN HR-MB	9 (14,3)
Otros	2 (3,2)

de afectación de otros pares craneales (25,4%): parálisis facial, hipoacusia, etc. Síntomas menos frecuentes fueron: convulsiones, somnolencia, irritabilidad, regresión psicomotriz, etc. Entre ellos cabe destacar a 2 pacientes que inicialmente presentaron torpeza motora; otro con disfagia y un paciente con problemas de aprendizaje de aparición súbita. Diecisiete pacientes (27%) precisaron colocación de derivación ventricular externa o válvula de derivación ventrículo-peritoneal previa a la exéresis quirúrgica por hidrocefalia secundaria al tumor. Las características de los pacientes se resumen en la [tabla 2](#).

Localización tumoral: la localización más frecuente del tumor fue el vermis cerebeloso (75%), seguido de los hemisferios cerebelosos (24% izquierdo, 16% derecho) y un 9,5% en otras estructuras cerebelosas, como los pedúnculos. El 57% de los meduloblastomas ocupaban el IV ventrículo. Veintiún pacientes (32%) presentaban diseminación radiológica en el momento del diagnóstico.

Cirugía: en 50 pacientes (82,5%) se consiguió una resección total/subtotal con una única cirugía. Se realizó un

**Figura 1** Supervivencia global del meduloblastoma en nuestra serie (IC del 95%).

segundo acto quirúrgico en 7 pacientes, alcanzando 3 exéresis completas más.

Subtipo histológico: el subtipo más frecuente fue el meduloblastoma clásico (71%), seguido del meduloblastoma desmoplásico (25,4%) y, por último, 2 únicos casos de meduloblastoma anaplásico y de células grandes.

Estadificación: 24 pacientes fueron considerados de alto riesgo por la presencia de metástasis en las pruebas de imagen en el momento del diagnóstico (n=21, celularidad tumoral en LCR (n=7) y/o resto tumoral (n=10)). Los 39 pacientes restantes fueron considerados de riesgo estándar.

Tratamiento adyuvante: 53 pacientes (84,2%) recibieron radioterapia posquirúrgica, 12 de ellos como único tratamiento adyuvante. Los 41 pacientes restantes recibieron radioterapia y quimioterapia según diferentes esquemas terapéuticos ([tabla 1](#)), de los cuales 13 fueron sometidos a megaterapia con rescate de progenitores hematopoyéticos autólogos en al menos una ocasión. Diez pacientes, todos ellos menores de 4 años, fueron tratados exclusivamente con quimioterapia tras la cirugía.

El 87,3% de los pacientes completó el tratamiento. En 6 casos (9,5%) se suspendió por progresión/recaída de la enfermedad. El resto (3,2%) abandonó el tratamiento por otras causas (decisión familiar, cambio de centro, etc.).

Análisis de supervivencia: en el momento actual, 35 pacientes se encuentran fuera de tratamiento con una mediana de seguimiento de 5,1 años (rango: 0,65-21,7 años). La supervivencia global (SG) a los 3 y 5 años es de $66 \pm 13\%$ y $55 \pm 14\%$ ([fig. 1](#)). La supervivencia libre de eventos es $48 \pm 13\%$ y $43 \pm 14\%$, respectivamente.

Durante el seguimiento, la mitad de los pacientes (n = 32) recayeron o progresaron. De ellos, 7 se encuentran vivos y fuera de tratamiento. Todas las recaídas o progresiones de la enfermedad se produjeron durante los primeros 5 años de seguimiento, a excepción de un paciente que recayó de forma local a los 7 años y falleció tras varias líneas de tratamiento.

Cuatro pacientes (6,3%) fallecieron por toxicidad, todos ellos antes del año 2000. Dos durante la primera

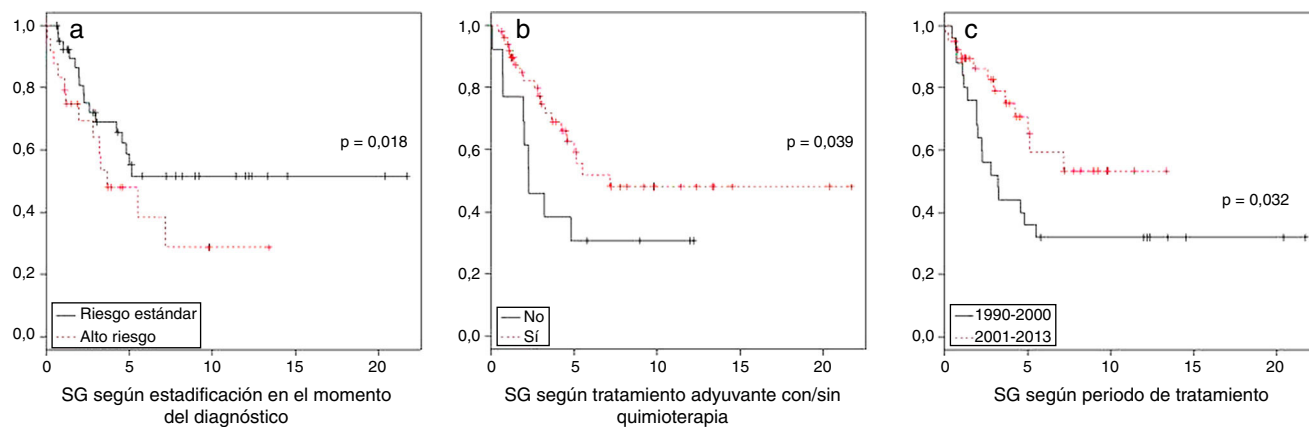


Figura 2 Análisis univariante de supervivencia según factores de riesgo.

línea de tratamiento por complicaciones secundarias al trasplante y otros 2 pacientes durante el tratamiento de la recaída, uno por complicaciones del trasplante y otro por sepsis polimicrobiana e infección fúngica invasora.

En el *análisis univariante* por grupos de riesgo se observó una SG a los 5 años de $48 \pm 22\%$ para el meduloblastoma de alto riesgo y de $61 \pm 17\%$ para el grupo de riesgo estándar ($p=0,11$). En el análisis por factores de riesgo, el estadio en el momento del diagnóstico ($p=0,018$) y el tratamiento adyuvante con quimioterapia ($p=0,039$) se correlacionan significativamente con la supervivencia. Destaca el aumento de la SG a los 5 años, que pasa del 44% en el periodo 1990-2000 al 70% entre 2000 y 2013 ($p=0,032$) (fig. 2).

No se encontraron diferencias significativas según el grado de resección quirúrgica ($p=0,348$) ni entre los distintos subtipos histológicos ($p=0,923$).

En el *análisis multivariante* la edad ($p=0,008$) junto con la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y/o resto tumoral $> 1,5 \text{ cm}^2$ ($p=0,007$) y la quimioterapia adyuvante ($p=0,008$) se correlacionan significativamente con la supervivencia, no así el periodo de tratamiento ($p=0,467$) (tabla 3).

Discusión

El meduloblastoma es el tumor cerebral más frecuente en la infancia. Su supervivencia ha mejorado en las últimas décadas gracias a la incorporación de la quimioterapia al tratamiento estándar con cirugía y radioterapia^{19,20,22}, gracias a la intensificación del tratamiento del meduloblastoma

de alto riesgo^{21,23-25} y gracias a la mejora de los tratamientos de soporte.

Este estudio analiza la experiencia de nuestro centro en el diagnóstico y manejo del meduloblastoma en pacientes pediátricos. Para ello, se han revisado retrospectivamente todos los casos de meduloblastoma diagnosticados y tratados en nuestra unidad desde 1990.

Las características de los pacientes (edad en el momento del diagnóstico, sexo, clínica, localización y presencia de metástasis) son similares a las descritas en la literatura^{3,5}. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es 7 años, con mayor prevalencia en varones. La clínica de presentación más frecuente son los síntomas derivados de la hipertensión intracraneal generada por el tumor. Generalmente, estos se acompañan de otros síntomas/signos neurológicos, pero no es raro que solamente aparezcan náuseas/vómitos o cefalea, ya que exclusivamente aparece a continuación de forma muy seguida. Diecisiete de nuestros pacientes presentaban exclusivamente vómitos y cefalea, 5 únicamente cefalea y otros 5 solo vómitos. Por tanto, ante una clínica inespecífica de vómitos o cefalea, especialmente si se asocian entre sí, debemos contemplar la posibilidad de un tumor intracraneal. La localización tumoral más frecuente es el vermis cerebeloso. Un tercio de los pacientes presentaban diseminación en el momento del diagnóstico y el número de casos en los que se alcanzó resección total/subtotal en nuestra serie es igual al publicado en la literatura²⁰. El subgrupo histológico más común, tal y como recogen otras series, es el meduloblastoma clásico, seguido por el desmoplásico^{4,26}.

La SG del meduloblastoma en nuestra serie a los 3 años es $66 \pm 13\%$, lo que coincide con la SG de este tumor en

Tabla 3 Análisis multivariante de los factores clínicos pronósticos

Variable	Hazard ratio	IC del 95%	p
Edad	0,821	0,710-0,949	0,008
Alto riesgo (metástasis y/o resto $1,5 \text{ cm}^2$)	0,323	0,143-0,730	0,007
Quimioterapia	4,688	1,510-14,556	0,008
Periodo de tratamiento	1,375	0,583-3,242	0,467

España según datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles ($65 \pm 17\%$)²⁷.

Respecto al grupo clasificado como riesgo estándar, la supervivencia a los 3 años es del $68 \pm 16\%$, ligeramente inferior al 70-80% descrito por otros grupos internacionales, posiblemente debido al tamaño muestral y al amplio periodo analizado. Esto último supone variaciones en las clasificaciones de riesgo y en la estrategia terapéutica, lo que en muestras pequeñas lleva a pequeñas desviaciones respecto al resultado de otros grupos^{17-20,22,28}.

En los pacientes de alto riesgo, la SG a los 3 años es del $64 \pm 20\%$, similar a algunos datos publicados donde la supervivencia para este grupo no supera el 60-70%^{23,24}.

En el análisis univariante no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de riesgo dado que existen factores de confusión como la edad y las variaciones en el tratamiento adyuvante que deben ser tenidos en cuenta.

Al analizar los factores clínicos de riesgo por separado, se confirma un peor pronóstico en los pacientes con diseminación en el momento del diagnóstico ($p=0,017$). La supervivencia es mayor en los pacientes con exéresis tumoral completa respecto a aquellos con resto $> 1,5 \text{ cm}^2$, pero las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,348$), probablemente debido al escaso número de pacientes con resto tumoral. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos histológicos, dado que únicamente 2 pacientes fueron diagnosticados de meduloblastoma anaplásico/de células grandes este dato no es valorable.

Durante el periodo revisado se observa una clara mejoría de la supervivencia en la última década, pasando de una SG a los 5 años del $44 \pm 25\%$ al $70 \pm 23\%$ en los pacientes diagnosticados a partir del año 2000 ($p=0,032$), similar a la de otras series publicadas^{20,22}. Esta mejoría en la supervivencia se debe principalmente al uso sistemático de la quimioterapia en el tratamiento estándar del meduloblastoma ($p=0,000$), no habiendo diferencias significativas en el resto de factores clínicos de riesgo entre ambos periodos (edad, resto tumoral y diseminación en el momento del diagnóstico).

En el análisis multivariante la mejora de supervivencia entre ambas décadas pierde su significación estadística al incluirse en el modelo la quimioterapia. Sin embargo, sí se observan diferencias estadísticamente significativas para todos los demás factores clínicos de riesgo: la edad y la presencia de resto y/o diseminación en el momento del diagnóstico, que influyen negativamente en la supervivencia (tabla 3).

Por tanto, podemos concluir que los factores clave en la mejoría de la supervivencia en las últimas décadas son: la incorporación de la quimioterapia a los esquemas terapéuticos, algo claramente demostrado por todos los grupos cooperativos (SIOP, COG) en la década de los 90, y el aumento de la intensidad de los mismos. No obstante, no puede desestimarse la influencia de los avances en el tratamiento radioterápico y en las técnicas de imagen, ya que en la actualidad puede realizarse una estadificación más precisa y una mejor evaluación de la resección tumoral.

En el futuro, los esfuerzos deben concentrarse en ajustar la intensidad del tratamiento, tanto a los factores clínicos de riesgo, como al riesgo biológico del tumor para minimizar

sus efectos secundarios. Hasta hace pocos años la biología del meduloblastoma era poco conocida, sin embargo, cada vez se incorporan más estudios biológicos en el momento del diagnóstico de este tumor que permiten categorizarlo mejor²⁹. Esta revisión no incluye los estudios biológicos, ya que se han incorporado recientemente a la práctica clínica habitual. Futuras publicaciones deberán tener en cuenta todos estos aspectos para poder analizar de forma integral el comportamiento del meduloblastoma.

Financiación

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Asociación Pablo Ugarte.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Peris-Bonet R, Salmerón D, Martínez-Beneito MA, Galceran J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21:103–10.
2. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci*. 2012;19:1541–4.
3. Louis David N, Hiroko Ohgaki MD. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer; 2007.
4. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK, et al. Large cell/anaplastic medulloblastomas. A pediatric oncology group study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59:857–65.
5. Dahl G. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. 2009;24:1418–30.
6. Martínez León MI. Medulloblastoma pediátrico, revisión y puesta al día. *Radiología*. 2011;53:134–45.
7. Terterov S, Krieger MD, Bowen I, McComb JG. Evaluation of intracranial cerebrospinal fluid cytology in staging pediatric medulloblastomas, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, and ependymomas. *J Neurosurg Pediatrics*. 2010;6:131–6.
8. Rochkind S, Blatt I, Sadeh M, Goldhammer Y. Extracranial metastases of medulloblastoma in adults: Literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:70–86.
9. Poretti A, Meoded A, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35:32.
10. Packer RJ, Rood BR, McDonald TG. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg*. 2003;39:60–7.
11. Von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, et al. Long term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicenter trial HIT91. *Eur J Cancer*. 2009;45:1209–17.
12. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropath*. 2012;123:465–72.
13. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, Lusher ME, Weston CL, Taylor RE, et al. Beta-catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: The United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol*. 2005;23:7951–7.

14. Pfister S, Remke M, Benner A, Mendrzyk F, Toedt G, Felsberg J, et al. Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci. *J Clin Oncol.* 2009;27:1627–36.
15. Gessi M, von Bueren AO, Treszl A, Mühlen AZ, Hartmann W, Warmuth-Metz M, et al. MYCN amplification predicts poor outcome for patients with supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Neuro-Oncology.* 2014;16:924–32.
16. Dufour C, Beaugrand A, Pizer B, Micheli J, Aubelle MS, Fourcade A, et al. Metastatic Medulloblastoma in childhood: Chang's classification revisited. *J Surg Oncol.* 2012;2012:245385.
17. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multicentre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer.* 1990;26:464–9.
18. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol.* 1995;25:166–78.
19. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, et al. Results of a randomized Study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: the international Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study group-Pnet 3 Study. *J Clin Oncol.* 2003;21:1581–91.
20. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: Results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:3187–93.
21. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, Solero C, Spreafico F, Pecori E, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:566–71.
22. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4202–8.
23. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, Holmes EJ, Kocak M, Onar A, et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: A Children Oncology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol.* 2012;20:2648–53.
24. Allen J, Donahue B, Mehta M, Miller DC, Rorke LB, Jakacki R, et al. A phase II study of preradiotherapy chemotherapy followed by hyperfractionated radiotherapy for newly diagnosed high-risk medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: A report from the Children's Oncology Group (CCG 9931). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1006–11.
25. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *The Lancet Oncology.* 2006;7:813–20.
26. Garrè ML, Cama A, Bagnasco F, Morana G, Giangaspero F, Brisigotti M, et al. Medulloblastoma variants: Age-dependent occurrence and relation to Gorlin syndrome —a new clinical perspective. *Clin Cancer Res.* 2009;15:2463–71.
27. Peris Bonet R, Felipe García S, Martínez Ruiz N, Pardo Romaguera E, Valero Poveda S. Cáncer Infantil en España. Informe preliminar estadísticas 1980–2013. Registro Nacional de Tumores Infantiles, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (RNTI-SEHOP). Valencia, España: Universitat de València; 2014.
28. Von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer.* 2009;45:1209–17.
29. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, Korshunov A, Hovestadt V, Jones DT, et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol.* 2014;128:137–49.