



Caracterización de pacientes pediátricos con meduloblastoma tratados en un centro de referencia en Bogotá en el periodo 2011 a 2018

Characterization of pediatric patients with medulloblastoma in a referral center in Bogotá from 2011 to 2018

» Edgar Cabrera MD Esp.¹



» Cindy Martínez Gutiérrez MD Esp.²



» Nelson Aponte MD Esp.¹



» Johnny García MD Esp.¹



¹ HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia

² Universidad Nacional de Colombia

Recibido el 21 de marzo de 2022; aceptado el 21 de junio de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.392>

Resumen

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son las neoplasias sólidas más prevalentes en pediatría. El meduloblastoma (MB) es el tumor embrionario del SNC más frecuente y corresponde aproximadamente al 20 % de los casos. **Objetivo:** describir la experiencia en el diagnóstico, tratamiento y resultados de los pacientes con MB en un centro de referencia en Colombia. **Método:** se incluyeron 38 pacientes desde enero de 2011 hasta diciembre de 2018. **Resultados:** los menores de 3 años recibieron tratamiento basado en el protocolo CCG9921 y los mayores de 3 años tratamiento basado en el protocolo ACNS0332. La supervivencia global a 5 años fue de 50.6 %. La supervivencia global de todo el grupo es baja comparada con países de mayores ingresos, por múltiples factores como las barreras de acceso. **Conclusiones:** Es importante establecer guías de manejo nacional que permitan un diagnóstico más temprano y un tratamiento oportuno y ajustado al riesgo, generar rutas de atención y la recolección de información de múltiples centros para evaluar los resultados y plantear mejoras en las políticas de salud.

Palabras clave: meduloblastoma; neoplasias encefálicas; neoplasias cerebelosas; pediatría; radioterapia.

* **Autor para correspondencia:** Edgar Cabrera, Médico Oncohematólogo Pediatra. **Correo electrónico:** edgarcabrerabernal@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.392>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Abstract

Central nervous system (CNS) tumors are the most prevalent solid neoplasms in pediatrics. Medulloblastoma is the most frequent embryonal tumor of the CNS and corresponds to approximately 20% of cases. Objective: to describe the experience in the diagnosis, treatment, and results of patients with medulloblastoma in a reference center in Colombia. Methods: 38 patients were included from January 2011 to December 2018. Results: those under 3 years of age received treatment based on the CCG9921 protocol and those over 3 years of age treatment based on the ACNS0332 protocol. Overall survival at 5 years was 50.6%. The overall survival of the entire group is low compared to countries with higher incomes due to multiple factors such as access barriers. Conclusion: It is important to establish national guidelines that allow earlier diagnosis and risk-adjusted treatment. Also, it is important to collect information from multiple centers in order to evaluate the results and propose improvements in health policies.

Keywords: medulloblastoma; brain neoplasms; cerebellar neoplasms; pediatrics; radiotherapy.

Introducción

Los tumores del SNC son las neoplasias sólidas más frecuentes en pediatría y la primera causa de muerte relacionada con cáncer¹. El meduloblastoma (MB) es el tumor embrionario maligno más frecuente en el SNC en población pediátrica y corresponde aproximadamente al 20 % de todos los casos. Corresponde al 40 % de los tumores localizados en la fosa posterior (FP)² y un poco más del 60 % de los tumores embrionarios intracraneales, con una incidencia anual de 5 casos por millón de personas en los Estados Unidos³. El MB tiene un pico de presentación en dos grupos de edad: de 1 a 4 años y 5 a 9 años, con una mediana de edad de 6 años. Es más común en niños respecto a niñas, con una relación de 1.8:1⁴⁻⁶. No se ha descrito predisposición racial ni geográfica^{7,8}. Aproximadamente el 6 % de los casos se pueden asociar con síndromes de predisposición al cáncer como Síndrome de Turcot y Síndrome de Gorlin⁹.

El MB es un tumor embrionario que se localiza en la fosa posterior, generalmente en el techo del cuarto ventrículo¹⁰. La presentación clínica es variable, desde cefalea con signos de alarma, irritabilidad, ataxia, alteraciones en la marcha y compromiso de pares craneales, hasta cambios en el comportamiento². Los síntomas pueden evolucionar en un periodo de semanas a meses. La presentación también puede variar

de acuerdo a la localización del tumor, de esta forma, los tumores de línea media cerebelar pueden presentarse con ataxia troncular y el compromiso de los hemisferios cerebelares se asocia con ataxia apendicular^{11,12}.

El abordaje diagnóstico inicial se realiza con imágenes como tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebral. Ante la sospecha de un tumor de FP se debe realizar RM de columna total idealmente antes de la cirugía, teniendo en cuenta que el 30 % de los casos al diagnóstico pueden tener diseminación leptomeningea¹³. Los estudios de imágenes junto con la citología de líquido cefalorraquídeo (LCR) ayudan a la estadificación y evaluación de la extensión¹⁰.

Según la histología, el MB se clasifica en cuatro tipos: clásico, desmoplásico nodular (MB DN), con nodularidad extensa (MB NE) y de célula grande/anaplásico¹⁴. Los tumores se clasifican según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de acuerdo con el subgrupo molecular en: activación de WNT, activación de SHH con p53 silvestre o mutado y no WNT/no SHH; este último alberga los grupos 3 y 4¹⁵. El subgrupo molecular más prevalente es el 4 en el que se encuentra el 35 % al 40 % de los pacientes. Cada uno de estos subgrupos tiene diferencias en cuanto a la edad de presentación, histología, el compromiso por metástasis y la supervivencia^{16,17}.

La clasificación de riesgo y el pronóstico

depende de la edad, la presencia de enfermedad diseminada y el volumen de tumor residual en el posoperatorio. Se ha demostrado peor pronóstico en los menores de 3 años, enfermedad metastásica y en los casos con residuo tumoral mayor de 1.5 cm²,^{10,11,18}.

Actualmente el tratamiento del MB consiste en la combinación de resección quirúrgica máxima y segura, radioterapia cráneo espinal (RT CE) con dosis ajustada al riesgo y quimioterapia (QT) adyuvante. Con este tratamiento multimodal la supervivencia global (SG) estimada a 5 años es aproximadamente del 80 % para los pacientes mayores de 3 años, con resección completa o casi completa y sin metástasis, en comparación con un 60 % para los casos con MB metastásico o resección parcial, definido como tumor residual > 1.5 cm².¹⁸⁻²¹. Estos resultados se han mantenido estables durante las últimas dos décadas y, salvo algunas variaciones menores entre los protocolos, este tratamiento es el estándar de atención aceptado para el MB¹⁰.

En Colombia hay pocos datos de los resultados del tratamiento de MB. El objetivo es describir siete años de experiencia en un centro de referencia en cáncer infantil donde la SG a 5 años fue de 50.6 %, por debajo de lo descrito en países de mayores ingresos. Estos datos obtenidos son muy importantes para evaluar los avances en el tratamiento y resultados al implementar la guía nacional de tratamiento de MB.

Materiales y Métodos

Es un estudio observacional analítico y retrospectivo, en el cual se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado por histología de MB en la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI) desde el 1° de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2018. Se excluyeron pacientes que ingresaron a la institución con diagnóstico de recaída. Este estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.^{3 8 9-21}.

Los pacientes menores de 3 años recibieron tratamiento basado en el protocolo CCG-9921²²,

el cual consta de resección quirúrgica y QT de inducción según el brazo B con Vincristina (VCR), Carboplatino, Ifosfamida y Etopósido (VP-16) y posterior mantenimiento con Ciclofosfamida, hasta lograr una edad mayor de 36 meses, momento en el cual se realiza una evaluación. Si no se encuentra evidencia de recidiva o metástasis, se realiza RT CE con 36 Gy concomitante con VCR y refuerzo al lecho tumoral hasta 54 Gy.

Los pacientes mayores de 3 años recibieron tratamiento de acuerdo con el protocolo institucional basado en el estudio COG ACNS0332²³. Se clasificó en riesgo alto a aquellos pacientes con una de las siguientes características: metástasis evidenciadas en RM de cerebro o columna, citología de LCR positiva o residuo tumoral > 1.5 cm². En el grupo de riesgo estándar se incluyeron los pacientes con resección total o residuo tumoral < 1.5 cm² y sin evidencia de diseminación. El tratamiento para riesgo alto incluye resección quirúrgica, RT CE con dosis de 36 Gy concomitante con VCR y refuerzo al lecho tumoral hasta 54 Gy, seguido de QT de mantenimiento de 6 ciclos con VCR, Cisplatino y Ciclofosfamida. En el riesgo estándar la RT CE fue de 23.4 Gy con refuerzo hasta 54 Gy, concomitante con VCR y QT de mantenimiento de 6 ciclos, similar al alto riesgo²⁴.

Análisis estadístico

Es un estudio descriptivo de cohorte retrospectiva. El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron 38 pacientes diagnosticados en Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI) desde el 1° de enero de 2011, hasta el 31 de diciembre de 2018.

El análisis estadístico de las variables cuantitativas se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión, medias, desviación estándar o medianas y rangos. Las variables cualitativas se analizaron con medidas de frecuencia, porcentajes según la distribución, previo análisis con pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov o Shapiro Wilk) para establecer el comportamiento de los datos

como paramétricos o no paramétricos. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de Chi cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher. Para el análisis de supervivencia se utilizaron curvas de Kaplan Meier y de Log Rank test, para comparar curvas de supervivencia entre diferentes grupos poblacionales.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) para Windows, versión 25.0. Un valor de p menor de 0.05 se consideró como significativo.

Resultados

La mediana de edad es de 7.62 años (rango 2 a 16.9 años), de los cuales 4 casos son menores de 3 años (Figura 1). El 58 % de los pacientes con MB evaluados fueron varones. Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1.

Los síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron cefalea y vómito, ataxia en los niños mayores de 3 años e irritabilidad en los menores de 3 años. La mediana de presentación de estos síntomas fue de 3 semanas, con un

rango amplio de 3 días a un año (Ver Tabla 2).

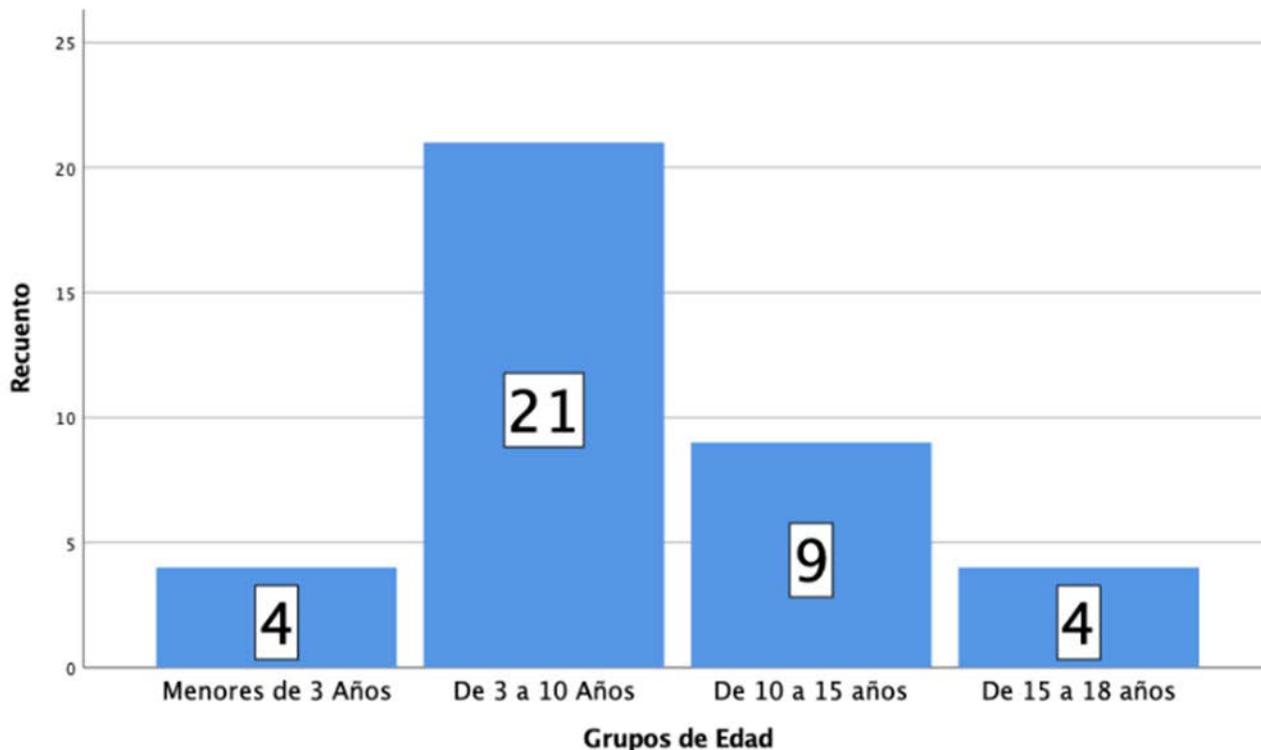
La histología más frecuente fue la clásica en 25 casos (65.8 %), seguido por desmoplásico nodular (23.7 %), nodularidad extendida (7.9%) y un caso con diferenciación glial. No se presentaron casos con histología de anaplasia/célula grande.

En cuanto a los factores de riesgo conocidos de mal pronóstico, en 10 casos (26.3 %) se confirmó residuo tumoral mayor de 1.5 cm², 5 casos (13.2 %) con metástasis evidenciada en RM de columna y en 2 casos se documentó citología de LCR positiva.

24 casos (63.2 %) se clasificaron como alto riesgo, de los cuales 14 tuvieron residuo tumoral >1.5 cm², 2 casos tuvieron compromiso citológico de LCR, 3 casos tuvieron metástasis en RMN de columna, un caso tuvo compromiso por RMN de columna y residuo tumoral >1.5 cm² y 4 casos fueron pacientes menores de 3 años.

En uno de los 4 casos de los pacientes menores de 3 años, se documentó metástasis en RMN de columna y dos casos tuvieron residuo tumoral >1.5 cm².

Figura 1. Distribución de casos por grupos de edad



Doce casos (31.6 %) se clasificaron con riesgo estándar y en dos no se obtuvo información suficiente para poderlos clasificar.

Durante el seguimiento, en 9 casos (23.68 %) se presentó recaída local o al neuroeje.

Seis pacientes no recibieron radioterapia por complicaciones en el POP como neuroinfección y estatus epiléptico, todos ellos fallecieron.

Análisis de supervivencia

La supervivencia global (SG) a 3 años y 5 años fue de 61.8 % y 50.6 %, respectivamente, como se muestra en la *Figura 2*. Teniendo en cuenta que todos los pacientes que recaen fallecen al no tener segunda línea de tratamiento, no se hizo curva de supervivencia libre de evento. De los 9 recaídos se sabe que 5 fallecieron y de 4 no se

Tabla 1. Características de los pacientes

	Características	Recuento	Porcentajes
Género	Masculino	22	58 %
	Femenino	16	42 %
Menores de 3 años		4	10.52 %
Tipo Histológico	Clásico	25	65.8 %
	Desmoplásico nodular	9	23.7 %
	Nodular externa	3	7.9 %
	Diferenciación glial	1	2.6 %
Resección	Resección total	19	50.0 %
	Resección parcial	11	28.9 %
	Sin dato	8	21.1 %
Residuo en RNM	Residuo < 1.5 cm	13	34.2 %
	Residuo > 1.5 cm	10	26.3 %
	Sin dato	7	18.4 %
	No realizada	5	13.2 %
	Realizada > 72 h	3	7.9 %
RNM Columna	Con metástasis	5	13.2 %
	Sin metástasis	24	63.9 %
	Sin dato	4	10.5 %
	No tomada	5	13.2 %
LCR	Positivo células tumorales	2	5.3 %
	Negativo células tumorales	28	73.7 %
	Sin dato	5	13.2 %
	No tomado	3	7.9 %
Riesgo	Estándar	9	31.6 %
	Alto	22	63.2 %
	Sin dato	7	5.3 %
Radioterapia	No	7	18.4 %
	Si	31	81.6 %
Vincristina en RDT	Si	27	71.0 %
	No	6	15.7 %
	Sin dato	5	13.3 %
Quimioterapia	Vincri+Cisplatino+Ciclofos	21	55.3 %
	Otro	6	15.8 %
	Sin dato	5	13.1 %
	No recibió	6	15.8 %

Tabla 2. Signos y síntomas asociados a MB

Síntoma	n	%
Cefalea	32	84
Vómito	28	74
Irritabilidad	4	11
Ataxia	17	44
Visión borrosa	3	8
Mareo	3	8
Disartria	3	8
Parálisis facial	2	5
Fotofobia	2	5
Diplopía	1	3
Vértigo	1	3
Tortícolis	1	3
Lateropulsión	1	3
Nistagmos	1	3
Convulsión	1	3
Dismetría	1	3
Fosfenos	1	3
Hemiparesia	1	3

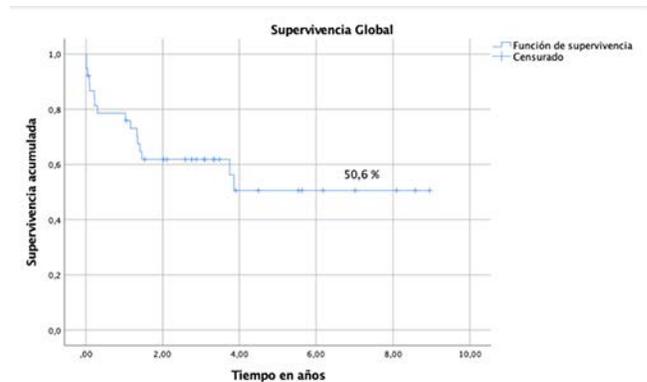
obtuvo información. No se encontró diferencia en la SG entre menores y mayores de 3 años, atribuido esto a los pocos casos en el primer grupo.

Discusión

En este estudio se describe la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de MB en un centro de referencia en Colombia. Las características de edad, género y síntomas al momento del diagnóstico son similares a las descritas en otros estudios^{4,25,18}. La histología más frecuente fue la clásica, seguida de DN y no se diagnosticó ningún caso de anaplásico/célula grande, lo cual llama la atención porque en el estudio de St Jude Meduloblastoma 96, la reportan como la tercera histología en frecuencia, entre el 14 al 23% de los casos¹⁸, posiblemente secundaria a las diferencias étnicas.

La SG a 5 años en todo el grupo fue del 50.6 %, menor comparada con los resultados de países de mayores ingresos en donde llega al 70 % en pacientes de alto riesgo¹⁸. Estos hallazgos pueden ser debidos a diferentes factores como: barreras de acceso al sistema de salud y retraso en el diagnóstico que implica la posibilidad de encontrar estadios más avanzados como el encontrado en nuestra revisión, en la cual el 63 %

Figura 2. Sobrevida global



de los casos fueron clasificados como alto riesgo versus 35 % en el estudio de St Jude¹⁹. Otro factor que impacta en los resultados es el retraso en el inicio de RT, que no se pudo demostrar por el bajo número de pacientes, pero que ya está descrito en estudios de protocolos de MB^{25,26}.

Una limitante de este estudio son los resultados de un solo centro de referencia en Colombia y el bajo número de pacientes incluidos, pero estamos convencidos de que es un paso para tener una información más amplia y completa que servirá como base cuando se inicie la guía nacional de MB, en la cual se incluirán más instituciones a lo largo del país y se iniciará una base de datos específica para esta patología.

Conclusiones

El MB es el tumor de SNC más frecuente, sin embargo, hay pocos estudios sobre la experiencia en el diagnóstico, tratamiento y resultados en Latinoamérica.

La SG de todo el grupo es baja comparada con países de mayores ingresos, por múltiples factores como barreras de acceso al sistema de salud que conllevan a un diagnóstico tardío, estados más avanzados de la enfermedad y retraso en el inicio de tratamiento incluyendo

RT, con un impacto importante en los resultados. Esto muestra la importancia de establecer guías de manejo nacional que permitan un diagnóstico más temprano y un tratamiento oportuno y ajustado al riesgo, generar rutas de atención y la recolección de información de múltiples centros para evaluar los resultados y plantear mejoras en las políticas de salud.

Agradecimientos

Agradecemos a HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia por facilitar la consecución de los datos.

Conflictos de interés

Este trabajo se realizó con financiación de los autores. Los autores declaran que no hay relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Edgar Cabrera y Nelson Aponte contribuyeron en la concepción y diseño del estudio, la adquisición y el análisis de los datos, la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido.

Cindy Martínez y Johnny García contribuyeron en la adquisición de datos y la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido.

Biografía de autores

Edgar Cabrera. Médico, Oncohematólogo Peditra

Cindy Martínez Gutiérrez. Médica, Oncohematóloga Peditra

Nelson Aponte. Médico, Oncohematólogo Peditra

Johnny García. Médico, Oncohematólogo Peditra

Referencias

1. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci*. [Internet] 2012;19(11):1541-1544. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.04.009>
2. Dhall G. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. [Internet] 2009;24(11):1418-1430. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0883073809341668>
3. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. [Internet] 2018;20:iv1-iv86. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now131>
4. Blaney S, Adamson P, Helman L. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. 8th edition. Wolters Kluwer; 2021.
5. Khanna V, Achey RL, Ostrom QT, Block-Beach H, Kruchko C, et al. Incidence and survival trends for medulloblastomas in the United States from 2001 to 2013. *J Neurooncol*. [Internet] 2017;135(3):433-441. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2594-6>
6. Johnston D, Keene D, Kostova M, Strother D, Lafay-Cousin L, et al. Incidence of medulloblastoma in Canadian children. *J Neurooncol*. [Internet] 2014;120:575-579. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1588-x>
7. Ezzat S, Kamal M, El-Khateeb N, El-Beltagy M, Taha H, et al. Pediatric brain tumors in a low/middle income country: Does it differ from that in developed world? *J Neurooncol*. [Internet] 2016;126(2):371-376. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1979-7>
8. Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu JI, Kunamoto Brain Tumor Group. Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Child's Nerv Syst*. [Internet] 2010;26(8):1029-1034. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1126-x>
9. Waszak SM, Northcott P, Buchhalter I, Robinson G, Sutter C, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol*. [Internet] 2018;19:785-798. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30242-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30242-0)
10. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabott DJ, Pomeroy SL, et al. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Prim*. [Internet] 2019;5(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0063-6>
11. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. [Internet] 2016;31(12):1341-1353. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0883073815600866>
12. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. [Internet] 2007;8(8):685-695. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70207-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70207-3)
13. Rochkind S, Blatt I, Sadeh M, Goldhammer Y. Extracranial metastases of medulloblastoma in adults: Literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Internet] 1991;54(1):80-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.1.80>
14. Ellison DW. Childhood medulloblastoma- novel approaches to the classification of a heterogeneous disease.pdf. *Acta Neuropathol*. [Internet] 2010;120(305-316). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0726-6>
15. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. [Internet] 2021;23(8):1231-1251. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
16. Pizer BL, Clifford SC. The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: Progress towards biologically driven clinical trials. *Br J Neurosurg*. [Internet] 2009;23(4):364-375. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/02688690903121807>
17. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol*. [Internet] 2012;123(4):465-472. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>
18. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun L, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy

1. and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* [Internet] 2006;7(10):813-820. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70867-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70867-1)
2. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burguer P, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* [Internet] 2006;24(25):4202-4208. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4980>
3. Von Bueren AO, Kortmann RD, Von Hoff K, Friedrich C, Mynarek M, et al. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol.* [Internet] 2016;34(34):4151-4160. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2428>
4. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, 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.* [Internet] 2012;30(26):3187-3193. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8719>
5. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, Boyett J, Axtell R, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: A Report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* [Internet] 2005;23(30):7621-7631. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.095>
6. Leary S, Packer R, Li Y, Bilups C, Smith K, et al. Efficacy of Carboplatin and Isotretinoin in children with High-risk Medulloblastoma: A randomized clinical trial from the Children's Oncology Group. *JAMA Oncol.* [Internet] 2021; 7(9), 1313-1321 Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2224>
7. Hwang EI, Kool M, Burger PC, Capper D, Chavez L, et al. Extensive molecular and clinical heterogeneity in patients with histologically diagnosed CNS-PNET treated as a single entity: A report from the children's oncology group randomized ACNS0332 trial. *J Clin Oncol.* [Internet] 2018;36(34):3388-3395. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.4720>
8. Hoff K von, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer.* [Internet] 2009;45(7):1209-1217. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.01.015>
9. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, Weston CL, Ellison D, et al. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for Mo-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* [Internet] 2004;58(4):1184-1193. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.08.010>