

ACTUALIZACIÓN

Medulloblastoma pediátrico, revisión y puesta al día

M.I. Martínez León

Sección de Radiología Pediátrica, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Materno-Infantil, Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya, Málaga, España

Recibido el 5 de octubre de 2010; aceptado el 11 de noviembre de 2010

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Medulloblastoma;
Pediatría;
Tumores del SNC;
Resonancia
magnética

Resumen El medulloblastoma es el tumor maligno más frecuente del SNC en pediatría. Presenta una variabilidad histológica y molecular tan importante que hace que, aunque todos los tipos de medulloblastoma se clasifiquen como grado IV, el riesgo y el pronóstico de los mismos sean muy amplios. Las pruebas de imagen son importantes no sólo porque la valoración diagnóstica inicial indica el tipo de cirugía a realizar, que presenta un valor pronóstico, sino para el planteamiento terapéutico posterior, teniendo en cuenta que determinan, entre otras, la diseminación y el resto tumoral posquirúrgico, factores de riesgo en este tumor. Una mejor comprensión de las características biológicas y moleculares del medulloblastoma promete un cambio dramático hacia la precisión en la estadificación y el tratamiento tumoral en un futuro próximo, favoreciendo aún más la actual mejora de la supervivencia.

© 2010 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Medulloblastoma;
Pediatrics;
Central nervous
system tumors;
Magnetic resonance
imaging

Review and update about medulloblastoma in children

Abstract Medulloblastoma is the most common malignant CNS tumor in children. Although all medulloblastomas are classified as grade IV lesions, the wide histological and molecular variation among these tumors means that the risk and prognosis involved also vary widely. Imaging studies are important not only because the initial diagnostic evaluation indicates what type of surgery will be performed and has prognostic value, but also because it influences the postoperative treatment approach, providing, among other details, information about the dissemination of disease and remnants of the tumor after surgery, which are both risk factors in medulloblastomas. Improvements in our understanding of the biological and molecular characteristics of medulloblastoma promise a dramatic change in the accuracy of staging and treatment of this tumor in the near future that are sure to bring about further improvements in survival.

© 2010 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El medulloblastoma es el tumor maligno del sistema nervioso central (SNC) más frecuente en la edad pediátrica¹⁻⁴. Ocurre

Correo electrónico: marcela338@hotmail.com

con mayor prevalencia en varones (ratio 1.5:1) y antes de los 10 años, aunque también puede presentarse, con mucha menor asiduidad, en adultos entre la tercera y cuarta décadas de la vida^{2,5}.

El meduloblastoma originariamente se identificó como glioma del cerebelo hasta que Bailey y Cushing en 1925 lo denominaron meduloblastoma⁶; actualmente se clasifica en el grupo de los tumores embrionarios grado IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{7,8}.

Clínica

La clínica depende de la edad del paciente y la extensión de la enfermedad, local o diseminada. Generalmente tiene una duración breve, menos de 3 meses, reflejando la agresividad biológica tumoral². Suele deberse al aumento de presión intracraneal por la hidrocefalia secundaria a la obstrucción del tumor, dando lugar a cefalea, vómitos, papiledema, irritabilidad, diplopía, nistagmo y aumento del perímetro cefálico en niños de menor edad¹.

La clínica además tiene relación con la localización del tumor en el vermis, provocando ataxia, generalmente asociada a espasticidad, y marcha inestable. La localización lateral de la masa, más frecuente en niños mayores y adultos, se manifiesta con ataxia de miembros y disdiadocinesia. La cefalea suele ser el primer síntoma en niños de mayor edad, empeora con el decúbito supino, comienza por la mañana y puede mejorar con el vómito. La presión en el troncoencéfalo dorsal por la hidrocefalia puede provocar el síndrome de Parinaud, parálisis de la mirada vertical y pupilas reactivas a la acomodación pero no a la luz^{1,9}. La parálisis del nervio abducens es muy frecuente y puede resultar de la compresión del núcleo del VI par parcialmente expuesto a lo largo del margen anterior del IV ventrículo, o deberse a la tracción o presión del nervio en su trayecto en base craneal¹⁰.

Los pacientes con enfermedad diseminada pueden presentar clínica relacionada con la localización metastásica, como signos y síntomas de compresión medular por la diseminación al canal espinal o convulsiones si la extensión es a hemisferios cerebrales.

Asociaciones

El meduloblastoma se asocia a síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin-Gotz), síndrome de Turcot - tipo 2-, síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatosis tipos 1 y 2, síndrome de Rubinstein-Taybi, anemia de Fanconi y síndrome de Nijmegen^{1,4,11}.

Parte de la información sobre las vías moleculares relacionadas con el meduloblastoma proceden del estudio de su asociación con 2 síndromes que conllevan predisposición constitucional al desarrollo de cáncer, síndrome de Gorlin y síndrome de Turcot^{1,4,12}.

Hallazgos radiológicos

El meduloblastoma surge en la línea media vermiana con crecimiento hacia el interior del IV ventrículo, siendo la localización más frecuente. En adultos y niños mayores

el tumor puede situarse en hemisferios cerebelosos. La explicación a esta diferente localización puede deberse al diferente origen celular del meduloblastoma, las distintas poblaciones de células precursoras que forman el cerebelo y las vías de señalización celular que regulan su desarrollo probablemente representan diferentes compartimentos de los que surgen los distintos subtipos de meduloblastoma. Además, inicialmente la migración de las células originarias del meduloblastoma parte desde el velum medular posterior dirigiéndose hacia arriba, cerca de la línea media, dando lugar a tumores centrados en vermis; más tarde se dirigen lateralmente de modo que en pacientes mayores el tumor se sitúa hemisférico. Otras localizaciones menos frecuentes incluyen IV ventrículo (3%) y supratentorial (2%)^{2,5}.

En la tomografía computarizada (TC) suele ser hipotenuado explicable por la alta celularidad que presenta. Existe calcio en un porcentaje bajo (22%) y edema peritumoral variable (fig. 1). La TC inicial determina complicaciones tumorales como el grado de hidrocefalia secundaria a la obstrucción y signos de hipertensión intracraneal.

En la resonancia magnética RM es hipointenso en potenciación T1 y tiene señal hipo-isointensa en T2. El tumor es predominantemente homogéneo, con poco componente necrótico, hemorrágico o cálcico. El realce suele ser homogéneo con contraste, aunque no es una constante, dado que también se describe realce escaso y heterogéneo tras la administración del mismo^{2,13} (fig. 2).

La infiltración del troncoencéfalo es común (33% de 144 casos publicados por Park et al)¹⁴ y dificulta la resección tumoral completa. La extensión foraminal afectando a cisterna del ángulo pontocerebeloso, cisterna magna u otros compartimentos cisternales puede ocurrir pero no es lo habitual³ (fig. 3).

Se ha descrito que la heterogeneidad de señal tumoral en T2 asociada a realce con patrón «en panal» detecta la variante anaplásica del meduloblastoma con sensibilidad del 100% aunque con menor especificidad¹⁵. También se ha descrito una apariencia radiológica «en racimos de uva» en la variante nodularidad extensa (fig. 4). Dado que este subtipo tiene diferenciación neuronal, por lo que se le denominaba «neuroblastoma cerebelar»¹⁶, se han publicado estudios sobre la captación de yodo 123 metayodobenciguanidina, mayor en esta variante que en otros subtipos de meduloblastoma¹⁷.

Se observa restricción de la difusión de forma casi constante, mostrada como alta señal en imágenes con coeficiente b1000 y correspondiente a baja señal en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC). Esto se debe a la alta celularidad intrínseca del tumor, la disminución del espacio extracelular y la alta proporción núcleo/citoplasma. Dado que a mayor celularidad, mayor agresividad histológica, el mapa ADC puede utilizarse como signo de graduación tumoral, de modo que la baja señal en el mapa ADC en pacientes pediátricos es muy característica de tumores embrionarios de alto grado como el meduloblastoma^{11,18-21} (fig. 2d y e).

La difusión no sólo sirve de ayuda para la definición inicial del tumor, también se usa en la valoración de la progresión tumoral en aquellas neoplasias que ya inicialmente, o tras el tratamiento, no realzan con contraste. El mapa ADC aumenta de señal durante la quimioterapia dado que hay una reducción de la celularidad tumoral y un aumento del espacio extracelular, volviendo de nuevo a la

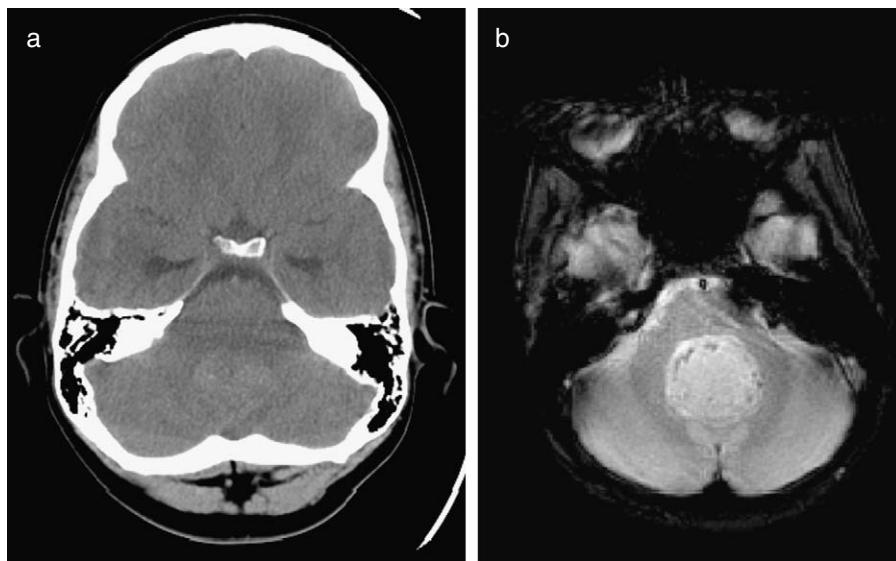


Figura 1 Presencia de calcio tumoral. a) TC sin contraste. Calcificaciones sutiles puntiformes en el seno de la masa tumoral correspondiente a meduloblastoma en paciente de 10 años. No han de confundirse en un paciente pediátrico con calcificaciones del plexo del IV ventrículo, aún no presentes a estas edades. Aumento de densidad del meduloblastoma en relación al parénquima circundante. Signos de hidrocefalia por compresión, como el desarrollo de astas temporales. b) RM secuencia eco de gradiente para valoración de calcio. Otro paciente diferente en el que se observan milimétricos vacíos de señal en la periferia del tumor. (Imagen cedida por Dra. Elida Vázquez Méndez, Hospital Vall d'Hebron.).

disminución del coeficiente si existe una recidiva. De este modo, la difusión puede ofrecer datos adicionales para monitorizar la respuesta tumoral a la terapia^{20,22}. Los valores de la difusión pretratamiento son predictivos de la respuesta tumoral a la radioterapia y sirven para diferenciar la lesión inducida por radiación de la recidiva¹⁸.

En la *espectroscopía* el meduloblastoma presenta niveles de colina (Cho) elevados, más altos que otros tumores de fosa posterior, indicando un alto recambio de células tumorales. Además hay una reducción acentuada de N-acetil-aspartato (NAA), provocando así un ratio alto de Cho/NAA. Se identifica también una marcada elevación del ratio Cho/creatina (Cr) y profunda reducción de NAA/Cr^{1,13,23,24} (fig. 5a). A veces puede encontrarse resonancia de lípidos indicativa de necrosis, observada en tumores rápidamente proliferativos como son los tumores malignos del grupo embrionario, aunque no específicamente del meduloblastoma^{24,25}.

Destacar la presencia de concentraciones elevadas de taurina que son significativamente mayores que en otros tipos tumorales^{21,23,25-27}. La agresividad del meduloblastoma, un metabolismo activo en relación con el aumento de la proliferación celular y la pérdida de la diferenciación de las células tumorales son las hipótesis que sugieren el hallazgo de taurina en estos tumores²⁶. La taurina se localiza en la frecuencia 3.36 (3.4) ppm. Aunque aún hay pocos estudios publicados, se ha observado presencia de taurina en la variante desmoplásica/nodular en niveles más bajos que en las otras variantes más agresivas del meduloblastoma²³ (fig. 5b).

La espectroscopía también puede ayudar, como en otros tumores, en los casos en que es necesaria la distinción entre necrosis posradiación y progresión tumoral, la necrosis por

radiación presentaría bajo pico de Cho y preservación del NAA^{1,28}.

La *perfusión* valora la hemodinámica a nivel de la microcirculación cerebral. La principal aplicación en las neoplasias es la graduación tumoral prequirúrgica²⁴. El volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en los tumores de alto grado es significativamente más alto que en los de bajo grado, explicable por la neovascularización tumoral, independientemente del grado de integridad de la barrera hematoencefálica (BHE). Esta información no puede obtenerse del estudio convencional de RM con contraste, en el que la presencia y grado de realce no sólo se correlaciona con la hiperplasia vascular sino también con el estatus de la BHE^{13,24} (fig. 6); explica el hecho de que el grado de realce no se correlaciona con la graduación tumoral, por ejemplo, un tumor de bajo grado como el astrocitoma pilocítico se realza intensamente con contraste, mientras que el meduloblastoma, de alto grado, puede no realzarse de forma tan marcada pero sí presentar perfusión elevada con aumento de rCBV. Además, la perfusión tiene el potencial de identificar la progresión de la enfermedad, caracterizada por el aumento de los valores de rCBV, en contraste con las lesiones estables en las que la rCBV no cambia significativamente a lo largo del tiempo^{13,24}.

Se ha descrito el aumento de captación de ¹⁸F fluorodesoxiglucosa (FDG) en la PET cerebral y espinal en pacientes con meduloblastoma diseminado²⁹.

En el *estudio inicial* del meduloblastoma debe descartarse la diseminación a líquido cefalorraquídeo (LCR) dado que es el tumor pediátrico que con mayor frecuencia metastatiza a neuroeje³⁰. Aproximadamente un 30% de los pacientes presentarán diseminación al diagnóstico, y en los niños de menor edad la probabilidad de diseminación

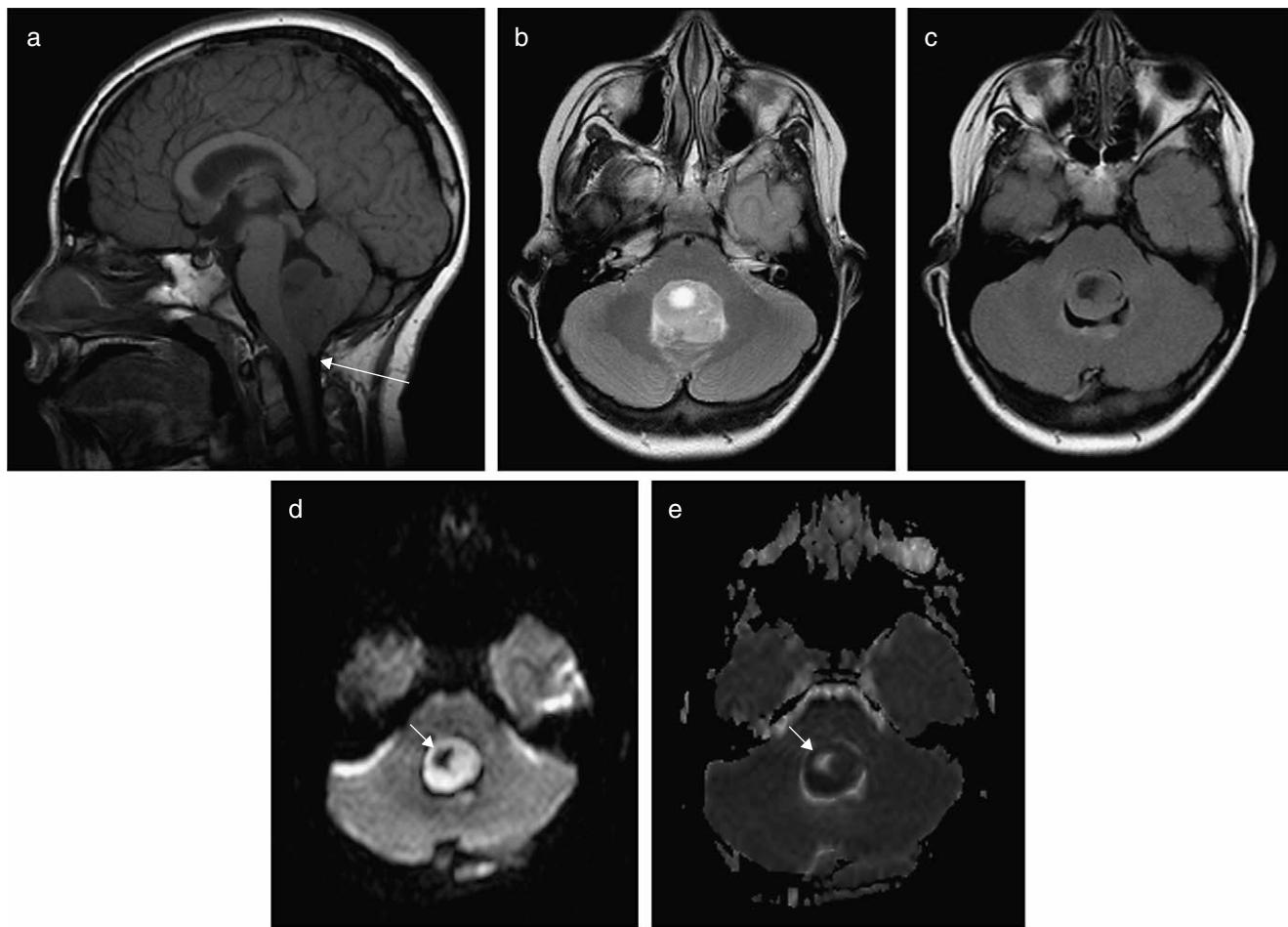


Figura 2 Imágenes en RM características del meduloblastoma. a) RM sagital T1. b) RM axial T2. c) RM axial Flair. d) RM difusión. e) Mapa ADC. Masa infratentorial de línea media con origen en velum medular posterior y extensión al interior del IV ventrículo. Señal hipointensa en T1, discreto aumento de señal en T2 y señal similar al parénquima adyacente en FLAIR. Tumor sólido con mínima heterogeneidad de señal debida a quiste excéntrico. No hay edema perilesional valorable. Herniación amigdalar por agujero magno debido al efecto masa tumoral (flecha larga). Moderada dilatación ventricular supratentorial observada en el plano sagital a nivel del III ventrículo. Marcada restricción en difusión del meduloblastoma (en contraste con la ausencia de restricción del quiste parenquimatoso) (flecha corta) y baja señal correspondiente en el mapa ADC (con alta señal del quiste intratumoral).

es mayor¹². Esta evaluación tiene la mayor sensibilidad y especificidad en el periodo perquirúrgico, previo a la planificación del tratamiento oncológico. El diagnóstico actual de diseminación se realiza con:

1. Estudio RM raquímedular, preferentemente previo a la cirugía o 2 semanas tras la misma; es importante, si no se realizó estudio de neuroeje al diagnóstico prequirúrgico, esperar 2 semanas para evitar falsos positivos provocados por sangre subaracnoidea e irritación posquirúrgica³¹.
2. Citología de LCR por punción lumbar aproximadamente 15-20 días tras la cirugía. En años previos ha existido mucha discusión sobre la localización de la toma de muestra de LCR, lumbar o intracranal (a través de drenajes colocados previamente para la hidrocefalia); actualmente se prefiere la muestra lumbar^{30,32,33}.

La RM de neuroeje tiene mayor exactitud diagnóstica que la citología del líquido en el diagnóstico del meduloblas-

toma, de modo que se ha demostrado estadísticamente que el estudio de líquido no muestra diseminación si la RM de neuroeje es negativa³⁰.

En RM de neuroeje habitualmente se utilizan las secuencias T1 con gadopentato dimeglumine, gadolinio (Gd-DTPA), sin o con supresión grasa, según el centro y protocolo, pero ya se están publicando resultados excelentes con difusión, que parece más sensible que las secuencias con contraste para la demostración de la diseminación en el meduloblastoma²¹.

La imagen que muestra diseminación intradural extra-medular corresponde preferentemente a lesiones lineales piales, pero también nodulares aisladas subaracnoideas y drop metástasis en la región declive del canal, o verdaderas masas tumorales ocupando el canal médulo-espinal²⁹, todas ellas realizadas con contraste o con difusión restringida (fig. 7).

Aunque es infrecuente la diseminación extraneuronal de los tumores del SNC, el meduloblastoma presenta esta

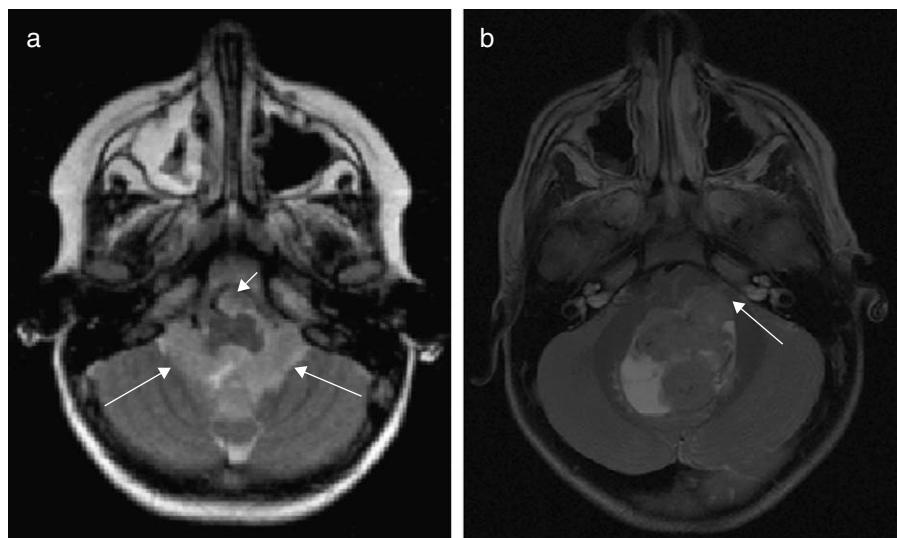


Figura 3 Aunque puede ocurrir la extensión foraminal afectando a cisterna del ángulo pontocerebeloso, cisterna magna u otros compartimentos cisternales, no es lo habitual en el meduloblastoma, permitiendo el diagnóstico diferencial con el ependimoma, tumor de línea media infratentorial que sí presenta esta característica. a) RM axial T2 técnica fast con extensión tumoral a cisterna prebulbar (flecha corta) y agujeros de Lushka y Magendi (flechas largas). b) RM axial T2 muestra meduloblastoma dirigiéndose y ocupando parcialmente la cisterna del ángulo pontocerebeloso izquierdo (flecha).

característica. La prevalencia de metástasis fuera del SNC es cercana al 7% y la localización es médula ósea (77%) seguida de infiltración ganglionar (33%)³⁴.

Diagnóstico diferencial

Los principales diagnósticos diferenciales de una masa de fosa posterior pediátrica son meduloblastoma, astrocitoma

pilocítico y ependimoma. El tumor teratoide rabdoide atípico (TTRA) también ha de barajarse en determinadas situaciones.

La consideración de meduloblastoma en el diagnóstico diferencial inicial implica una aproximación quirúrgica agresiva, dado que el volumen tumoral residual es uno de los factores pronósticos. La imagen quirúrgica ante la sospecha de meduloblastoma ha de incluir el estudio del neuroeje por la alta propensión a la diseminación³. Es por

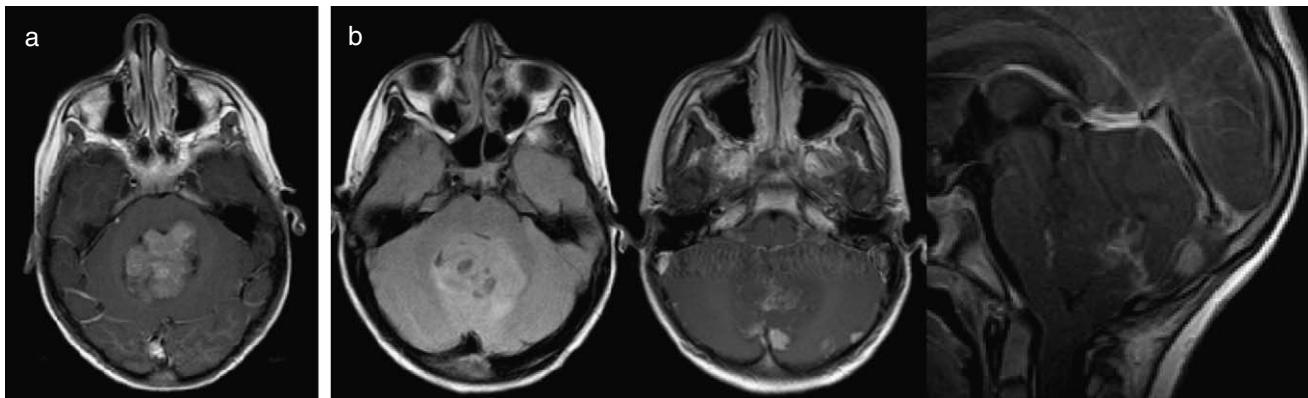


Figura 4 Relación entre la imagen y la variante histológica del meduloblastoma. a) RM secuencia T1 con contraste, se identifica un meduloblastoma con morfología nodular, simula patrón «en racimos de uva»; no se observaba diseminación. Se planteó la posibilidad de que correspondiera a la variante nodularidad extensa en el estudio de imagen diagnóstico, aunque se presentaba en paciente de 7 años y la variante nodularidad extensa es más característica en niños de menor edad. El resultado patológico fue meduloblastoma desmoplásico/nodular. b) b1, RM secuencia T2; b2, RM axial T1 con contraste; b3, RM con magnificación de plano sagital T1 con contraste. Paciente con meduloblastoma que presenta marcada heterogeneidad en T2 (pequeños quistes, áreas internas de necrosis y diferente señal heterogénea de la parte sólida tumoral) así como un patrón de realce que puede considerarse «en panal». Se planteó la posibilidad de que correspondiera a una variante agresiva, además presentaba otras características de mal pronóstico, entre ellas la diseminación leptomeníngea al diagnóstico. Se consideró la opción de meduloblastoma anaplásico. El resultado anatopatológico fue meduloblastoma anaplásico.

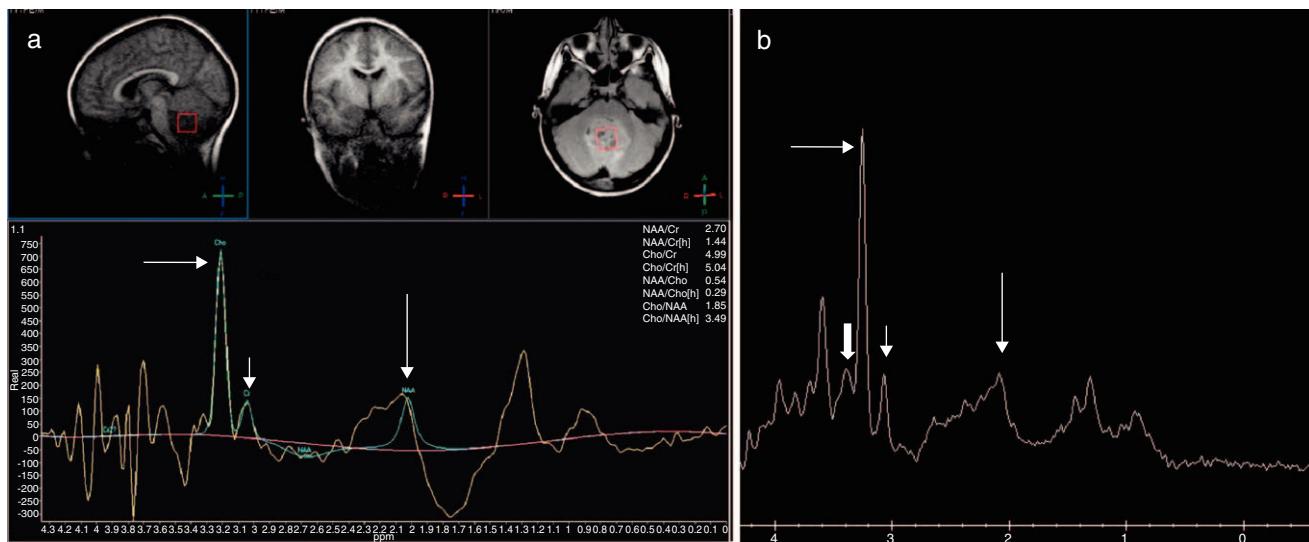


Figura 5 Espectroscopía de hidrógeno en RM de 1,5 teslas. a) Adquisición univoxel con TE corto (23). b) Adquisición multivoxel. Flecha horizontal: colina (3,22 ppm). Flecha corta: creatina (3,04 ppm). Flecha larga: NAA (2,02 ppm). Flecha gruesa: taurina (3,36 ppm). Cada figura representa un caso diferente de meduloblastoma, pero ambos comparten en el estudio de espectroscopía el elevado pico de colina, la marcada reducción de NAA y la disminución de la creatina. La presencia de taurina puede observarse en el segundo estudio, correspondiente a un meduloblastoma variante desmoplásica/nodular, en la que se han descrito picos de taurina menores que en otras variantes más agresivas de este tumor.

ello importante la diferenciación con los otros tipos tumorales comentados, con un manejo de imagen distinto tanto pre como posquirúrgico.

Ependimoma, astrocitoma pilocítico y TTRA ocupan con mayor frecuencia el ángulo pontocerebeloso y cisternas adyacentes, hecho que no es característico del meduloblastoma. Ependimoma y meduloblastoma pediátrico suelen presentarse más en línea media, mientras que los otros 2 tipos tumorales suelen ser excéntricos.

En el caso de una masa de línea media hiperatenuada por presencia de calcio, el diagnóstico diferencial principal a considerar es el ependimoma. En contraste con el

meduloblastoma, el ependimoma presenta mayor calcificación y tiene una morfología «plástica», se extiende y amolda desde el cuarto ventrículo a los foramina de Luschka y Magendie y a la cisterna del ángulo pontocerebeloso^{2,3,13}.

La difusión muestra algunas coincidencias entre los 3 tumores, principalmente en las variaciones patológicas de los mismos, como por ejemplo, la menor restricción en el meduloblastoma desmoplásico frente al resto de variantes de meduloblastoma^{19,35}, el aumento de restricción en dos tercios de los casos de ependimoma anaplásico (OMS grado III) y en la mitad de los ependimomas clásicos (OMS grado II), o la descrita restricción del nódulo sólido del astrocitoma

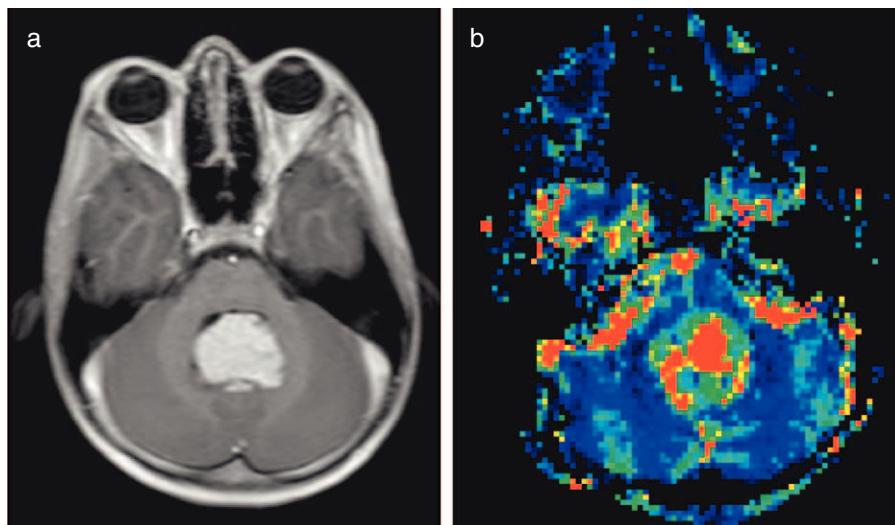


Figura 6 Meduloblastoma vermiano de una paciente de 7 años con realce intenso y homogéneo en el estudio T1 con Gd-GPDM (a) y elevado rCBV en estudio de perfusión con contraste (b), indicando ausencia de integridad de la BHE y alto grado de angiogénesis tumoral, respectivamente. (Imágenes cedidas por Dra. Elida Vázquez Méndez, Hospital Vall d'Hebron.).

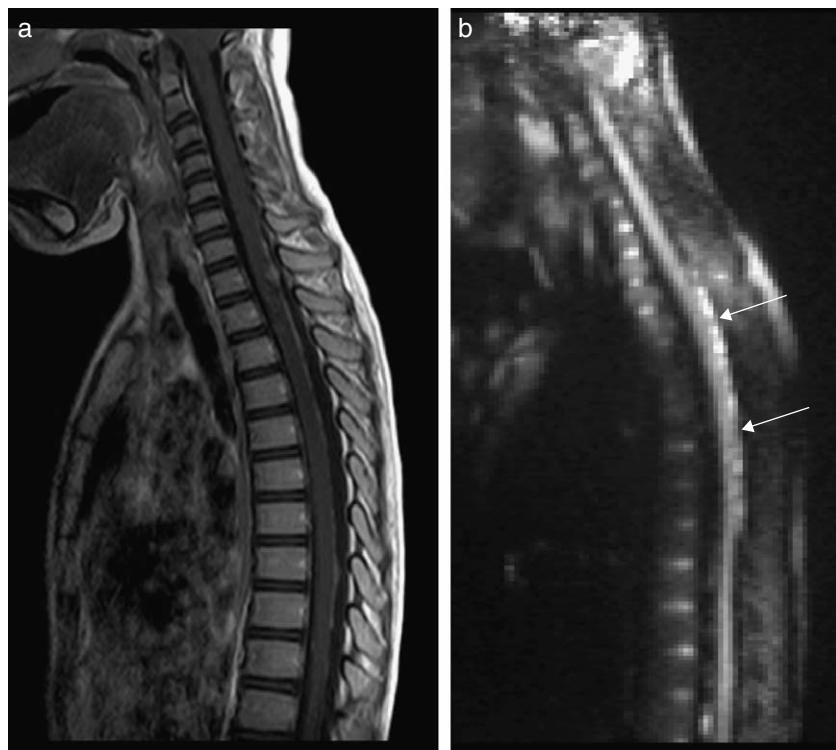


Figura 7 Estudio RM de neuroeje. a) RM medular, secuencia T1 con contraste sin supresión grasa, plano sagital. Engrosamiento lineal y nodular en la cara dorsal del cordón medular en relación con diseminación a neuroeje en el estudio prequirúrgico. Meduloblastoma anaplásico. b) Niña de 6 años con meduloblastoma de fosa posterior. La difusión de columna muestra evidencia de aumento de señal por restricción en la zona torácica superior debida a diseminación a LCR (flechas). (Imagen cedida por Dra. Elida Vázquez Méndez, Hospital Vall d'Hebron.).

pilocítico en un porcentaje considerable. Aunque la difusión se mantiene como una secuencia muy útil en la valoración de los tumores de fosa posterior pediátricos (clara restricción en difusión del meduloblastoma respecto a los otros tumores), es necesaria la combinación con otras características (edad, localización, morfología, diseminación) para la distinción neoplásica^{18,19}.

Existen astrocitomas pilocíticos de línea media con gran componente sólido, heterogéneos y con realce intenso de contraste, lo que hace difícil la diferenciación con el meduloblastoma si no fuese por la ayuda de la difusión, que en estos casos no está restringida, y el mapa ADC, que muestra intenso brillo^{5,36}. Además la presencia de taurina en espectroscopia sirve para diferenciar meduloblastoma de astrocitoma cerebeloso, observándose taurina en el meduloblastoma y estando ausente en el astrocitoma^{25,27}.

El TTRA del SNC es de estirpe embrionaria como el meduloblastoma pero se presenta en niños de menor edad (media 1,3 años). Tiene un curso extraordinariamente más agresivo con menor respuesta al tratamiento, por lo que es importante su diferenciación con relación al pronóstico. Aunque ambos tumores presentan características de neuroimagen similares, la localización infratentorial más frecuente del TTRA es el ángulo pontocerebeloso (más hemisférica y menos central que el meduloblastoma) y exhibe mayor hemorragia intralesional que el meduloblastoma. Ambos presentan marcada restricción en difusión porque ambos

son hipercelulares, por lo que la difusión no ayuda en el diagnóstico diferencial¹⁸. En resumen, si se encuentra un tumor de fosa posterior en un niño de corta edad, muy heterogéneo, que restringe difusión y se localiza en el ángulo pontocerebeloso, la primera consideración diagnóstica es TTRA³⁶.

Anatomía patológica

Según la última clasificación de la OMS que data de 2007, el meduloblastoma se clasifica como tumor embrionario, junto al tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) del SNC y el TTRA, los 3 con grado IV de malignidad^{7,8}.

En esta clasificación se han reconocido 2 nuevas variantes histológicas del tumor que reflejan diferente comportamiento clínico: meduloblastoma con extensa nodularidad, asociado a pronóstico favorable, y meduloblastoma anaplásico, con mal pronóstico. Otras variantes descritas previamente son clásica, desmoplásica/nodular y células grandes^{7,8,37}.

El meduloblastoma con extensa nodularidad está muy cercano a la variante desmoplásica/nodular, pero el primero conlleva mejor pronóstico y es más frecuente a menor edad, el segundo ocurre en niños de mayor edad y adultos y tiene tendencia a la localización hemisférica. Ambos presentan una histología más favorable que las otras variantes. La variante

anaplásica es la que tiene un grado de atipia más pronunciado. La variante de células grandes también es muy maligna y muestra coincidencias citológicas con la anaplásica^{1,7,38}.

Factores pronósticos

Identificar la correlación patobiológica del comportamiento clínico o la respuesta terapéutica tumoral representa hoy en día la clave para la investigación del meduloblastoma⁴.

Los factores que hasta ahora se han considerado en el pronóstico son:

1. El grado de extirpación quirúrgica. La resección tumoral completa es considerada hasta el momento el mejor factor pronóstico. La escisión macroscópica del tumor se define como la ausencia de lesión residual en la RM posquirúrgica de las primeras 48-72 h³⁹ (fig. 8).
2. La diseminación o no al diagnóstico, basada en los hallazgos radiológicos y el estudio de LCR²⁹. Se estadifica según el sistema de Chang modificado en M0, sin diseminación, y M1 a M4, con diseminación⁴⁰.
3. La edad del paciente. Los menores de 3 años tienen peor pronóstico, probablemente porque la presentación de los tumores es más extensa y por lo tanto más difíciles de resecar, y también por la dificultad del tratamiento con radioterapia a esta edad¹.

Con relación a estos parámetros los pacientes se dividen en 2 grupos de riesgo^{4,41-43}:

1. Riesgo estándar, reúne las siguientes características: mayor de 3 años, sin diseminación metastásica inicial (M0) y con resección total o casi total (resto tumoral menor de 1,5 cm²).
2. Alto riesgo, presenta al menos una de estas características: menor de 3 años, diseminación al diagnóstico o resto tumoral posquirúrgico mayor de 1,5 cm².

A los 3 parámetros clínicos clásicos referentes al pronóstico del meduloblastoma hay que sumarles los perfiles histopatológico y molecular, que numerosos estudios consideran en la actualidad como valorables en la estratificación del riesgo y, por lo tanto, influyentes en la conducta biológica y la respuesta al tratamiento^{12,44}.

Uno de los inconvenientes de la clasificación según los parámetros clásicos era que no diferenciaban estadios clínicos iguales con riesgos histológicos altos y bajos¹². Es un hecho observado que pacientes con meduloblastoma en igual estadio clínico, recibiendo idéntico tratamiento, presentaban una evolución ampliamente dispar, dependiendo de las diferencias biológicas tumorales. Ahondando en el tema, 2 estudios diferentes, el ensayo alemán HIT91⁴⁵ y el Children Cancer Group 921⁴⁶ establecieron que la supervivencia global no es significativamente diferente entre niños estadificados como M0 frente a los M1. Incluso la invasión del troncoencéfalo, previamente indicador de alto riesgo, se demuestra que no afecta al pronóstico. Son 2 ejemplos entre muchos que indican la importancia de la biología tumoral en el pronóstico.

Los factores histológicos que actualmente se incluyen en la determinación pronóstica son^{12,44,47-49}:

1. Variante histológica: desmoplásico y predominio nodular con mejor pronóstico, anaplásico y células grandes con peor evolución. El clásico con riesgo intermedio entre estos subtipos.
2. Extensión y grado de la nodularidad: sólo los tumores con nodularidad extensa se correlacionan con mayor supervivencia.
3. Anaplasia: la característica de mayor agresividad biológica. El grado de anaplasia y su presencia son indicadores de peor pronóstico.

Factores moleculares y citogenéticos en estudio para su valoración pronóstica son^{44,47}:

1. Anomalías cromosómicas: la más común es la pérdida de material genético del cromosoma 17p, que correspondería a la localización de un gen supresor, de modo que la desaparición del mismo lleva a la expresión tumoral⁴⁹. Esta delección en ocasiones se asocia a ganancia del 17q, formando un isocromosoma (i17q). La delección 17p y el isocromosoma 17 son más frecuentes en las variantes anaplásica y clásica y menos en la desmoplásica.
2. Alteraciones genéticas: la amplificación de C-myc y N-myc se considera muy desfavorable y suele asociarse a las variantes anaplásica y células grandes.
3. Desarrollo embrionario y oncogénesis: la mutación en el gen PTCH, implicada en la vía SHH (sonic Hedghog) es fundamental en el desarrollo de la capa granular del cerebro. La mutación PTCH identifica al síndrome de Gorlin, pero se ha descrito también en el 10-15% de los meduloblastomas esporádicos⁵⁰.
4. Alteraciones en las vías de señal celular: estudios de expresión de neurotropinas como Trk C y su papel en la maduración celular neuronal, la expresión del receptor del factor epidérmico ErbB2, así como la implicación de las señales SHH/PTCH y vías Wnt/Wg y otras, están en investigación avanzada sobre su papel pronóstico.

Existen otras anomalías cromosómicas y aberraciones moleculares que se han descrito pero están más allá del alcance de esta presentación, se refiere al lector a revisiones de la literatura especializada^{4,43,47,48,51-53}.

Tratamiento

Cirugía, quimioterapia y radioterapia son los 3 pilares en los que se basa el tratamiento. Variaciones significativas se manejan con relación a los diferentes factores de riesgo implicados, comentados en anteriores apartados.

Existen diferentes formas de agrupar a los pacientes con el fin de incluirlos en distintos tratamientos, la propuesta de varios autores es^{12,54}:

1. Meduloblastoma riesgo estándar en mayores de 3 años. Tras la cirugía se realiza radiación craneoespinal y sobreimpresión de fosa posterior junto a quimioterapia en diferentes regímenes según el protocolo al que se adhiera

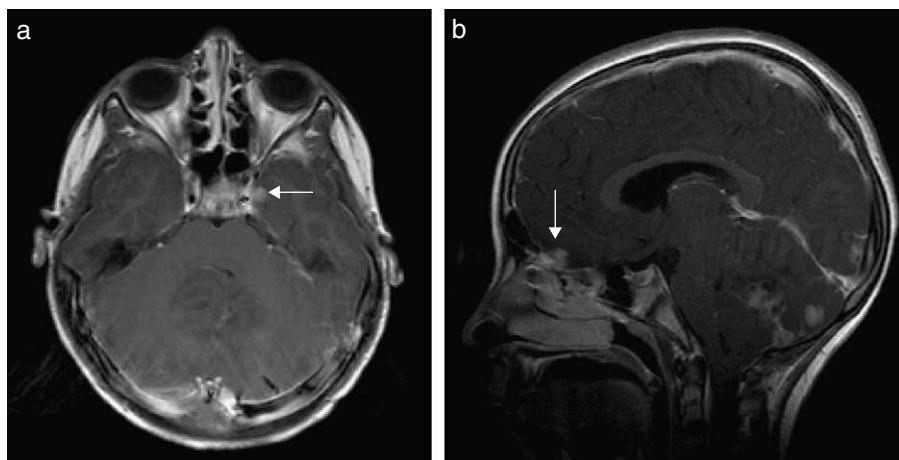


Figura 8 Diseminación supratentorial en medulloblastoma al diagnóstico. Medulloblastoma de alto riesgo. Secuencias T1 tras administración de Gd-DTPA en planos axial (a) y sagital (b). Nódulos leptomenígeos realizados con contraste, subcentimétricos, se muestran el temporal profundo paralateral izquierdo (flecha horizontal) y el localizado frontal en línea media derecha (flecha vertical). Puede identificarse la masa tumoral de línea media infratentorial.

el paciente o vigente en el momento (el último protocolo establecido corresponde al HIT-SIOP PNET 4, CNS 2003 05, ya cerrado)⁵⁴. Un porcentaje muy significativo de pacientes en este grupo son curables¹.

2. Medulloblastoma de alto riesgo en mayores de 3 años. Tratamiento también con radiación y quimioterapia en regímenes modificados e intensificados respecto al grupo anterior.
3. Medulloblastoma en niños menores de 3 años. Los protocolos de tratamiento en este grupo están en constante revisión por la relativa rareza del tumor en este periodo etario, necesitando realizar ensayos prospectivos multicéntricos⁵⁵⁻⁵⁸. Aunque la radioterapia presenta efectos especialmente adversos a esta edad, parece que pueden beneficiarse de las nuevas técnicas como la radioterapia con protones⁵⁵.

El tratamiento de la recidiva generalmente depende de la edad del paciente, la extensión de la enfermedad en la recidiva y el tipo de tratamiento recibido al diagnóstico inicial^{1,58,59}.

Seguimiento por imagen

El estudio de seguimiento por imagen tiene como finalidad identificar recaídas de forma temprana, de modo que terapias secundarias puedan potencialmente mejorar el resultado. Además, el seguimiento del medulloblastoma puede considerarse parte del tratamiento dada la alta tasa de recurrencias de este tumor³⁹. La recurrencia es la mayor causa de muerte en los pacientes con medulloblastoma^{2,60}.

El medulloblastoma es un tumor muy agresivo con elevada proporción de recidivas locales si la escisión quirúrgica fue incompleta, además la extirpación incompleta se asocia a una significativa reducción del tiempo en la presentación de la recidiva³⁹. Las localizaciones más frecuentes de la recidiva son fosa posterior seguida de espinal, supratentorial⁶¹ (fig. 9) y de forma infrecuente, sistémica

(ósea y adenopática)³⁴. Esto implica la necesidad de seguimiento de estos niños hasta la edad adulta⁶², aunque la mayor parte de recurrencias ocurren a los 2 años del diagnóstico y en la fosa posterior^{1,2,63}. La recaída más larga publicada en este tumor es a los 19 años tras el diagnóstico⁶⁴.

Existen numerosos protocolos de seguimiento por imagen, se transcribe el propuesto por GOSH de Londres realizado tras un extenso y detallado estudio de neuroimagen en el seguimiento del medulloblastoma^{39,65}. Consiste en RM posquirúrgica craneal a las 24-48 h (otros centros incluyen hasta 72 h), RM a los 3-4 meses de la RM diagnóstica durante el primer año y cada 6-8 meses en los años siguientes (pasados los 6 años y antes de los 7,5 años) o hasta que se produzca una recurrencia o el niño reciba el alta. Se requiere un seguimiento más cercano (cada 2 o 3 meses) si los hallazgos son equívocos.

Inicialmente el estudio RM de neuroeje se incluía en el control sólo si existía diseminación en el momento del diagnóstico o si se detectaba recaída tumoral. En el protocolo actual, todos los estudios de imagen en el medulloblastoma incluyen la valoración completa del neuroeje. Consideran que, aunque en ningún niño de su estudio encontraron recidiva espinal del tumor si no existía recidiva intracraneal, es decir, la recurrencia a neuroeje no aparece aislada, el estudio de neuroeje en cada control conlleva más beneficios que desventajas^{39,66}. Otros protocolos proponen tiempos diferentes para el seguimiento radiológico del eje medular.

Secuelas

El grueso de las secuelas corresponde a lesiones neuropsicológicas y disminución neurocognitiva^{67,68}, acentuadas en pacientes de menor edad⁵⁷. Muchos de los supervivientes de medulloblastoma presentan secuelas importantes derivadas del cáncer en sí mismo y del tratamiento⁶⁹.

Tanto la edad a la que se realiza la irradiación craneoespinal como la dosis de radiación son factores neurotóxicos conocidos. Es importante el seguimiento endocrinológico

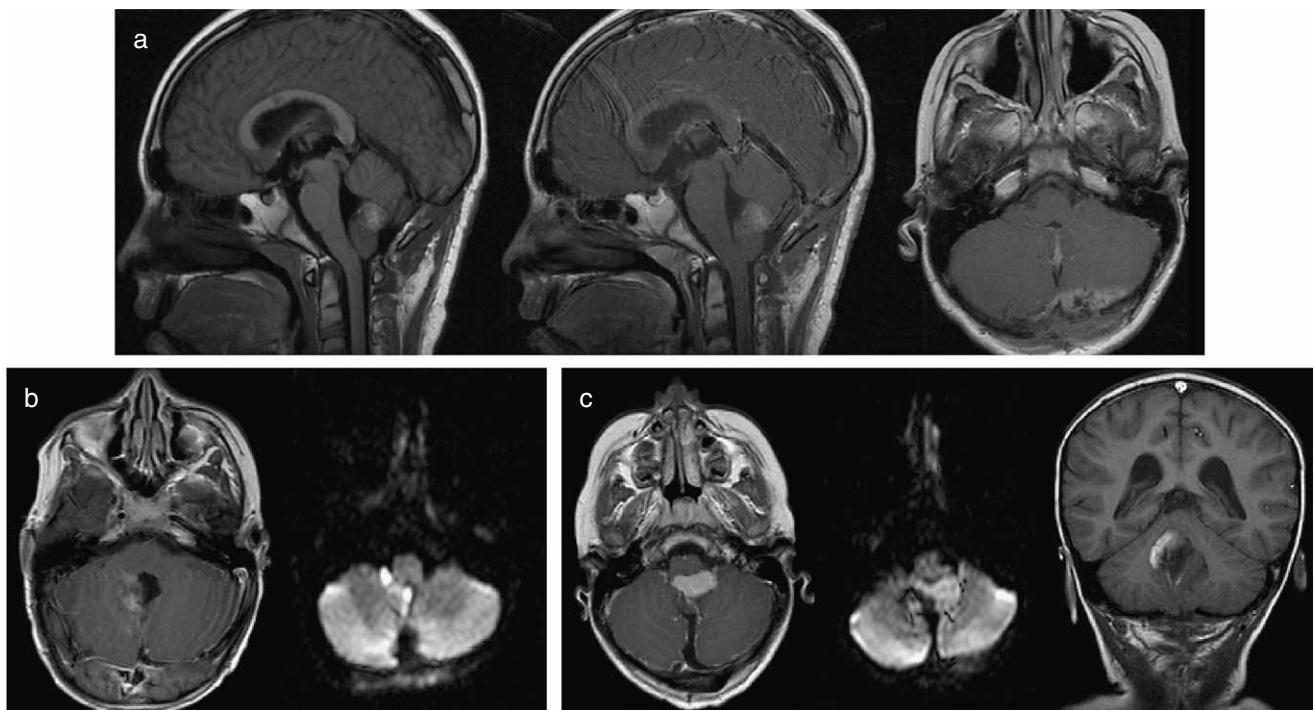


Figura 9 RM posquirúrgica inmediata, valoración del resto tumoral. Es uno de los factores pronósticos principales. a) Sin resto tumoral en RM de 48 h: a1, RM sagital T1 sin contraste, restos hemáticos recientes en área intervenida; a2, RM sagital T1 con contraste, no hay realce lesional en tumor que previamente realizaba; a3, RM axial T1 con contraste, no se evidencia masa ni realce en zona quirúrgica. b) Con resto tumoral menor de 1,5 cm² en RM a las 72 h: b1, RM axial T1 con contraste; b2, restricción de la difusión del resto de meduloblastoma. Resto tumoral en forma de 2 nódulos milimétricos paralaterales derechos al lecho quirúrgico, se consideraron menores de 1,5 cm² en conjunto. c) Con resto tumoral mayor de 1,5 cm² en RM posquirúrgica temprana: c1, RM axial T1 con contraste; c2, restricción de difusión al mismo nivel; c3, RM coronal T1 con contraste. Las medidas del resto posquirúrgico superaban el límite de 1,5 cm².

por el riesgo de endocrinopatías secundarias a la irradiación holocraneal.

Un estudio interesante intenta determinar mediante RM tensor de difusión la pérdida de anisotropía de sustancia blanca provocada por la radioterapia en el meduloblastoma, concluyendo que el valor medio de la anisotropía de la sustancia blanca es una medida potencialmente útil para la evaluación de la neurotoxicidad⁷⁰.

El desarrollo de tumores postratamiento también ha sido publicado en la literatura médica, así como el desarrollo de malformaciones vasculares y lesiones de sustancia blanca como efectos secundarios de la radioterapia^{2,68,69,71}.

Conclusiones

Se ha constatado una gran mejora en las tasas de supervivencia del meduloblastoma a los 5 años, desde el 2-30% en los años 1970 a porcentajes del 50-85% en la actualidad^{1,2,12}.

La imagen tiene un papel prominente en la valoración de los factores implicados en el pronóstico puesto que dos de ellos, grado de resección tumoral y presencia o no de diseminación al diagnóstico, son valorados mediante técnicas de imagen. El uso de la secuencia de difusión en el estudio de la diseminación leptomeníngea es un avance actual de la técnica que ayuda a la estadificación y el seguimiento tumoral.

El seguimiento por imagen es de vital importancia dada la alta tasa de recurrencia, tanto es así que algunos autores no lo denominan «protocolo de seguimiento» sino «protocolo de tratamiento». Un cambio significativo se ha producido en la valoración pronóstica, de modo que no sólo debe incluir los factores clínicos (diseminación, resto tumoral, edad), sino también los parámetros biológicos (variante histológica, grado de anaplasia y extensión de la nodularidad) junto a parámetros moleculares y citogenéticos, aún en estudio y con un futuro muy prometedor en la valoración del pronóstico y tratamiento tumorales⁵¹.

Englobar todos los meduloblastomas en el grupo IV de la OMS, neoplasias altamente agresivas, parece en cierto modo injustificado. El nuevo concepto es considerar el meduloblastoma no una entidad única, sino un grupo complejo de tumores biológicamente diferentes aunque con similitudes morfológicas, lo que conlleva la necesidad de individualizar el tratamiento para aumentar las tasas de supervivencia y reducir la toxicidad y morbilidad a largo plazo.

Autoría

La Dra. Martínez León es responsable de la integridad del estudio, concepción, diseño, análisis e interpretación de los datos, búsqueda bibliográfica, redacción del trabajo y aprobación de la versión final.

Conflict de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. M. Dolores Domínguez Pinos, que colaboró en la recogida de casos e imágenes. A la Dra. Ofelia Cruz Martínez, oncóloga pediatra, que me aconsejó científicamente y me ayudó en todo.

Bibliografía

- Dahll G. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2009;24:1418–30.
- Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2003;23:1613–37.
- Eran A, Ozturk A, Aygun N, Izbudak I. Medulloblastoma: atypical CT and MRI findings in children. *Pediatr Radiol.* 2010;40:1254–62.
- 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.
- Roberts RO, Lynch CF, Jones MP, Hart MN. Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1991;50:134–44.
- Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma Cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatry.* 1925;14:192–224.
- Louis DL, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvert A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97–109.
- Louis DL, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System.* Lyon: IARC; 2007.
- Moguel-Ancheita S, Ruiz-Morfin I, Pedraza-Jacob M. Síndrome de Parinaud asociado a otros estrabismos. *Cir Ciruj.* 2006;74:147–51.
- Baldawa S, Gopalakrishnan CV. Bilateral abducent nerve palsy as the initial clinical manifestation of medulloblastoma. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152:1947–8.
- Poussaint TY. Diagnostic imaging of primary pediatric brain tumors. En: *Diseases of the brain, head and neck, spine.* Part 3. Ed. Springer, Milan; 2008. p. 277–87.
- Packer RJ, Vezina G. Management of and prognosis with medulloblastoma. Therapy at a crossroads. *Arch Neurol.* 2008;65:1419–24.
- Panigraph A, Blümli S. Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). *J Child Neurol.* 2009;24:1343–65.
- Park TS, Hofman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Becker LE. Medulloblastoma: clinical presentation and management—experience at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1950–1980. *J Neurosurg.* 1983;58:543–52.
- Yeom K, Andre JB, Rosenburg JK, Mobley BC, Vogel H, Fisher PG, et al. Prognostic features of childhood medulloblastoma by magnetic resonance imaging. Abstract presented to the 14 th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPO), June 2010. *Neuro Oncol.* 2010; 12(6):ii7. Disponible en: <http://www.ispo2010.com/index.html>.
- Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, Brisigotti M, Carollo C, Burnelli R, et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurg.* 1999;91:971–7.
- Naitoh Y, Sasajima T, Kinouchi H, Mikawa S, Mizoi K. Medulloblastoma with extensive nodularity: single photon emission CT study with iodine-123 metaiodobenzylguanidine. *Am J Neuroradiol.* 2001;23:1564–7.
- Rumboldt Z, Camacho DL, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR.* 2006;27:1362–9.
- Jaremko JL, Jans LBO, Coleman LT, Ditchfield MR. Value and limitations of diffusion-weighted imaging in grading and diagnosis of pediatric posterior fossa tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1613–6.
- Kan P, Lui JK, Hedlund G, Brockmeyer DL, Walker ML, Kestle JRW. The role of diffusion-weight magnetic resonance imaging in pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:1435–9.
- Vázquez Méndez E, Mayolas Rifá N, Delgado Alvarez I, Roig Quilis M, Alonso Farré J. Resonancia magnética en el estudio neurológico del niño: nuevos aspectos. *Neurol Supl.* 2008;4:58–64.
- Poussaint TY, Rodríguez D. Advanced neuroimaging of pediatric brain tumors: MR diffusion, MR perfusion, and MR spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006;16:169–92.
- Panigraph A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, Liu X, McComb JG, Finlay JL, et al. Quantitative short echo time 1H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization. *Neurosurgery.* 2006;27:560–72.
- Rossi A, Gandolfo C, Morana G, Severino M, Garré ML, Cama A. New MR sequences (diffusion, perfusion, spectroscopy) in brain tumours. *Pediatr Radiol.* 2010;40:999–1009.
- Panigraph A, Nelson MD, Blümli S. Magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology: clinical and research applications. *Pediatr Radiol.* 2010;40:3–30.
- Moreno-Torres A, Martínez-Pérez I, Baquero M, Campistol J, Capdevila A, Arús C, et al. Taurine detection by proton magnetic resonance spectroscopy in medulloblastoma: contribution to noninvasive differential diagnosis with cerebellar astrocytoma. *Neurosurgery.* 2004;55:824–9.
- Kovanlikaya A, Panigraph A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, Ghugre N, McComb JG. Untreated pediatric primitive neuro-ectodermal tumor in vivo: quantitation of taurine with MR spectroscopy. *Radiology.* 2005;236:1020–5.
- Chernov MF, Hayashi M, Izawa M, Usukura M, Yoshida S, Ono Y, et al. Multivoxel proton MRS for differentiation of radiation-induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Brain Tumor Pathol.* 2006;23:19–27.
- Gururangan S, Hwang E, Herdon 2nd JE, Fuchs H, George T, Coleman RE. (18F) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with medulloblastoma. *Neurosurgery.* 2004;55:1280–8, discussion 1288–89.
- Meyers SP, Wildenhain SL, Chang JK, Bourekas EC, Beattie PF, Korones DN, et al. Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine: contrast-enhanced MR findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient outcomes. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1757–65.
- Wiener MD, Boyko OB, Friedman HS, Hockenberg B, Oakes WJ. False-positive spinal MR imaging findings for subarachnoid spread of primary CNS tumor in postoperative pediatric patients. *Am J Neuroradiol.* 1990;11:1100–3.
- Terterov S, Krieger MD, Bowen I, Gordon McComb J. Evaluation of intracranial cerebrospinal fluid cytology in staging pediatric medulloblastomas, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, and ependymomas. *J Neurosurg Pediatrics.* 2010;6:131–6.
- Loree J, Mehta V, Bhargava R. Cranial magnetic resonance imaging findings of leptomeningeal contrast enhancement after pediatric posterior fossa tumor resection and its significance. *J Neurosurg Pediatrics.* 2010;6:87–91.

34. Rochkind S, Blatt I, Sadeh M, Goldhammer Y. Extracranial metastases of medulloblastoma in adults: literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:70–86.
35. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005;235:985–91.
36. Koral K, Gargan L, Bowers DC, Gimi B, Timmons CF, Weprin B, et al. Imaging characteristics of atypical teratoid-rhabdoid tumor in children compared with medulloblastoma. *AJR*. 2008;190:809–14.
37. Brad DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Yachnis AT, Montine TJ, Boyer PJ, et al. Surgical neuropathology update: a review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th Edition. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:993–1007.
38. Giangaspero F, Eberhart C, Haapasalo H, Pietsch T, Wiestler OD, Ellison DW. Medulloblastoma. En: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler D, Cavenee WK, editors. *WHO classification of tumors of the central nervous system*. Lyon: IARC; 2007. p. 132–46.
39. Saunders DE, Hayward RD, Chong WK, Wade AM. Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: how effective, how often, and for how long? *J Neurosurg*. 2003;99:280–6.
40. Harisiadis L, Chang CH. Medulloblastoma in children. A correlation between staging and results of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977;2(9–10):833–41.
41. Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg*. 2003;39:60–7.
42. Sakar C, Deb P, Sharma MC. Medulloblastomas: new directions in risk stratification. *Neurol India*. 2006;54:16–23.
43. Gajjar A, Hernan R, Kocak M, Fuller Ch, Lee Y, Mckinnon PJ, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:984–93.
44. Rossi A, Caracciolo V, Russo G, Reiss K, Giordano A. Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14:971–6.
45. Kortmann RD, Kuhl J, Timmerman B, Mittler U, Urban C, Budach V, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: Results of the German prospective randomized trial HIT'91. *Int J Radit Oncol Biol Phys*. 2000;46:269–79.
46. 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;17:832–45.
47. Ellison DW. Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease. *Review Acta Neuropathol*. 2010;120:305–16.
48. McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE, et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol*. 2007;17: 151–64.
49. Cogen PH, McDonald JD. Tumor suppressor genes and medulloblastoma. *J Neurooncol*. 1996;29:103–12.
50. Raffel C. Medulloblastoma: molecular genetics and animal models. *Neoplasia*. 2004;6:310–22.
51. Verma S, Tavaré CJ, Gilles FH. Histologic features and prognosis in pediatric medulloblastoma. *Pediatric Develop Pathol*. 2008;11:337–43.
52. Ovani S, Etame AB, Smith ChA, Rutka JT. Genetics of medulloblastoma: clues for novel therapies. *Expert Review of Neurotherapeutic*. 2010;10:811–23.
53. Ellison D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002;28:257–82.
54. <http://www.cancerhelp.org.uk/trials/a-trial-looking-at-different-ways-of-giving-radiotherapy-for-children-and-young-people-with-medulloblastoma>.
55. Bouffet E. Medulloblastoma in infants: the critical issues of the dilemma. *Curr Oncology*. 2010;17:2–3.
56. Lafay-Cousin L, Bouffet E, Hawkins C, Amid A, Huang A, Mabbott DJ. Impact of radiation avoidance on survival and neurocognitive outcome in infant medulloblastoma. *Curr Oncol*. 2009;16:21–8.
57. Johnston DL, Keene D, Bartels U, Carret AS, Crooks B, Eisenstat DD, et al. Medulloblastoma in children under the age of three years: a retrospective Canadian review. *J Neurooncol*. 2009;94:51–6.
58. Bowers DC, Gargan L, Weprin BE, Mulne AF, Elterman RD, Munoz L, et al. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma. *J Neurosurg*. 2007;107 Suppl 1:5–10.
59. Gururangan S, Krauser J, Watral MA, Discoll T, Larrier N, Reardon DA, et al. Efficacy of high dose chemotherapy or standard salvage therapy in patients with recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2008;10:745–51.
60. La Marca F, Tomita T. Importance of patient evaluation for long-term survival in medulloblastoma recurrence. *Childs Nerv Syst*. 1997;13:30–4.
61. Roka YB, Bista P, Sharma GR, Adhikari D, Kumar P. Frontal recurrence of medulloblastoma five years after excision and craniospinal irradiation. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009;52:383–5.
62. Paulino AC. Collin's law revisited: can we reliably predict the time to recurrence in common pediatric tumors? *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23:81–6.
63. Brown WD, Tavaré CJ, Sobel EL, Gilles FH. Medulloblastoma and Collin's law: a critical review of the concept of a period of risk for tumor recurrence and patient survival. *Neurosurgery*. 1995;36:691–7.
64. Amagasaki K, Yamazaki H, Koizumi H, Hashizume K, Sasaguchi N, et al. Recurrence of medulloblastoma 19 years after the initial diagnosis. *Childs Nerv Syst*. 1999;15:482–5.
65. Saunders DE, Thompson C, Gunny R, Jones R, Cox T, Chong WD. Magnetic resonance imaging protocols for paediatric neuroradiology. *Pediatr Radiol*. 2007;37:789–97.
66. Wootton-Gorges, Foreman NK, Albano EA, Dertina DM, Nein PK, Shukert B, et al. Pattern of recurrence in children with midline posterior fossa malignant neoplasms. *Pediatr Radiol*. 2000;30:90–3.
67. Bernabeu J, Cañete A, Fournier C, López B, Barahona T, Grau C, et al. Evaluación y rehabilitación neuropsicológica en oncología pediátrica. *Psicooncología*. 2003;0:117–34.
68. Fouladi M, Chintagumpala M, Laningham FH, Ashley D, Kellie SJ, Langston JW, et al. White matter lesions detected by magnetic resonance imaging after radiotherapy and high-dose chemotherapy in children with medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol*. 2004;22:4551–60.
69. Vázquez E, Castellote A, Piquer J, Ortuno P, Sánchez-Toledo J, Nogués P, et al. Second malignancies in pediatric patients: imaging findings and differential diagnosis. *Radiographics*. 2003;23:1155–72.
70. Khong OL, Leung LHT, Chan GCF, Kwong DLW, Wong WHS, Caro G, et al. White matter anisotropy in childhood medulloblastoma survivors: association with neurotoxicity risk factors. *Radiology*. 2005;236:647–52.
71. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS, Byrne J, Packer RJ, Goldstein AM, et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23:431–6.