



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE TUMORES DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA INFANCIA**

AUTOR: DAVID SÁNCHEZ GARCÍA

TUTOR: HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA

CURSO ACADÉMICO 2018-2019

VALLADOLID, JUNIO 2019

ÍNDICE

| | |
|----------------------------|-------|
| 1. RESUMEN/ABSTRACT..... | 2-3 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 4-7 |
| 3. OBJETIVOS..... | 7 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 8 |
| 5. RESULTADOS..... | 9-14 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 15-17 |
| 7. CONCLUSIÓN..... | 18 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 18-19 |

RESUMEN

Objetivo: Conocer el impacto de los tumores cerebrales en la infancia a través de un estudio descriptivo, estudiando la prevalencia dentro del cáncer infantil, las características clínicas de presentación, los tipos de tumores y su localización, los abordajes terapéuticos, las secuelas y la supervivencia en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de todos los pacientes que fueron diagnosticados de tumor cerebral en el periodo 1990-2017. Se clasificaron los tumores de acuerdo a la Clasificación de los Tumores del SNC, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007 y para cada uno de ellos se estableció un estadio de gradación del I al IV.

Resultados: Los tumores infantiles más frecuentes fueron las leucemias (27%) seguido de los tumores del sistema nervioso central (19%). Fueron diagnosticados 40 casos en 28 años, con un porcentaje de casos mayor desde 2010, cuando aumentaron las derivaciones. La mediana de edad al diagnóstico fue de 5,6 años, con una relación de 1,85 a favor del sexo masculino. La Neurofibromatosis tipo I se encontró en tres casos (7,5%) como antecedente. El medio poblacional mostró predominio por el urbano (77,5%). Los motivos más frecuentes de consulta fueron los sugerentes de hipertensión endocraneal (56%), cefalea en niños mayores (43,5%) e irritabilidad en pequeños (12,5%), vómitos (35%) y disminución del nivel de conciencia (12,5%). Presentaron como forma de inicio síntomas focales el 20%. La localización fue supratentorial en 23 casos (57,5%) e infratentorial en 17 (42,5%). La estirpe de tumores más frecuente fueron los tumores astrocíticos (62,5%) y el tumor más frecuente el astrocitoma pilocítico (32,5%). Los estadios I y II de la OMS fueron los más frecuentes (57,5%). Presentaron recaídas el 45%. De los niños con estadios III y IV recayeron el 70,6% y de los casos en estadios I y II el 26,1%, $p = 0,006$. Fallecieron 13 pacientes (32,5%) con supervivencia a 5 años del 65%, asociándose peor supervivencia a la localización en troncoencefalo (6 fallecidos de 7) y a los estadios tumorales III y VI, con respecto a I y II. Las secuelas más frecuentes fueron las cognitivas (52,5%), seguidas de las emocionales (30%) y la torpeza motora (27,5%).

Conclusiones: los tumores cerebrales son la segunda causa en frecuencia del cáncer infantil. Actualmente, representan una importante causa de morbi-mortalidad a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento. Son necesarias investigaciones para identificar dianas terapéuticas que mejoren la supervivencia y las secuelas de estos

procesos. PALABRAS CLAVE: Tumores cerebrales pediátricos; Clasificación; Diagnóstico; Tratamiento.

ABSTRACT

Objective: To know the impact of brain tumors in childhood through a descriptive study, studying the prevalence of childhood cancer, the clinical characteristics of presentation, the types of tumors and their location, the therapeutic approaches, the sequel and survival in the Child Oncology Unit of the Clinical Hospital of Valladolid.

Patients and methods: Retrospective review of all patients who were diagnosed with a brain tumor in the period 1990-2017. The tumors were classified according to the Classification of Tumors of the CNS, of the World Health Organization (WHO) 2007 and for each of them a grading stage was established from I to IV.

Results: The most frequent childhood tumors were leukemia (27%) followed by tumors of the central nervous system (19%), 40 cases were diagnosed in 28 years, with a higher percentage of cases since 2010, when referrals increased. The median age at diagnosis was 5.6 years, with a ratio of 1.85 in favor of the male sex. Neurofibromatosis type I was found in three cases (7.5%) as antecedent. The population environment showed predominance by urban (77.5%). The most frequent reasons for consultation were suggestive of intracranial hypertension (56%), headache in older children (43.5%) and irritability in small (12.5%), vomiting (35%) and decreased level of consciousness (12.5%). They presented 20% focal symptoms as a starting form. The location was supratentorial in 23 cases (57.5%) and infratentorial in 17 (42.5%). The most common tumor lineage was astrocytic tumors (62.5%) and the most frequent tumor was pilocytic astrocytoma (32.5%). WHO stages I and II were the most frequent (57.5%). They presented relapses 45%. Of the children with stages III and IV relapsed 70.6% and of the cases in stages I and II 26.1%, $p = 0.006$. Thirteen patients died (32.5%) with a 5-year survival of 65%, with worse survival associated to the location in the brainsencephalus (6 deaths out of 7) and to tumor stages III and VI, with respect to I and II. The most frequent sequels were cognitive (52.5%), followed by emotional (30%) and motor clumsiness (27.5%).

Conclusions: Brain tumors are the second most frequent cause of childhood cancer. Currently, they represent an important cause of morbidity and mortality despite advances in diagnosis and treatment. Research is needed to identify therapeutic targets that improve survival and the sequel of these processes.

Key words: Pediatric brain tumors; Classification; Diagnosis; Treatment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer puede considerarse como una enfermedad genética que se desarrolla a partir de alteraciones del ADN que permiten la transformación de una célula normal en tumoral. El cáncer infantil es una patología de gran importancia socio-sanitaria. La incidencia anual a nivel global varía entre 100 y 160 casos nuevos por millón de niños menores de 15 años. Hay diferencias geográficas que podrían explicarse por diferencias en la predisposición genética y factores ambientales, pero también por las características de los estilos de vida, recursos sanitarios, adecuación de los programas de seguimiento y tratamiento del cáncer infantil y por la propia calidad de los registros estatales^{1, 2}. Según datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI), en España se diagnostican una media de 1.100 nuevos casos de tumores infantiles en niños entre 0 y 14 años. Las tasas de incidencia por grupos de edad y tipo de tumor en España se asemejan a las encontradas en el resto de países europeos³ y en Castilla y León⁴. En menores de 15 años predominan los cánceres no epiteliales [leucemias, tumores del sistema nervioso central (SNC) y linfomas] y tumores embrionarios (neuroblastomas, retinoblastomas, nefroblastomas, meduloblastomas, rhabdomyosarcomas embrionarios, tumores de células germinales), mientras que los carcinomas se diagnostican raramente (constituyen cerca del 1.5% de tumores malignos a esta edad)^{1, 5, 6, 7}.

En España los tumores del SNC representan el 20% del total de los tumores pediátricos situándose en el segundo lugar en frecuencia del cáncer infantil, después de las leucemias y seguidos por los linfomas¹⁻⁷. La incidencia anual de tumores del SNC en niños es de 20-50 casos por cada 1.000.000. Son ligeramente más frecuentes en varones (1,5/1)⁸. La incidencia es mayor en los niños menores de 1 año y en raza blanca⁸. En los niños, predominan los tumores infratentoriales (55%), sobre los supratentoriales (45%), excepto en los 6 primeros meses de vida, que son más frecuentes los supratentoriales. Dentro de los tumores infratentoriales, los más frecuentes son: astrocitomas cerebelosos, gliomas troncoencefálicos y meduloblastomas, seguidos de los endodermiomas. A nivel supratentorial, predominan los astrocitomas⁸.

Los grupos histológicos más favorables son más frecuentes en adolescentes, registrándose una mayor supervivencia en los pacientes de entre 10 y 15 años, mientras que en los menores de 2 años, predominan los tumores de alto grado, con una localización más desfavorable, por lo que presentan un peor pronóstico y una menor supervivencia⁹.

La supervivencia global a 5 años ha mejorado considerablemente en los últimos años, gracias al diagnóstico más precoz y a los avances en los tratamientos (cirugía, quimioterapia y radioterapia). Actualmente, la tasa de supervivencia varía entre el 35% y el 65% en función de diferentes factores, como son, fundamentalmente: la histología del tumor y su localización ⁹.

Aunque la etiología de los tumores cerebrales permanece desconocida es relevante la asociación entre ciertos síndromes genéticos de predisposición como prueba de la participación genética y las radiaciones ionizantes como asociación a factores externos. Solamente en un 10% se encuentra asociación con síndromes de predisposición genética hereditaria y estos niños deben someterse a seguimientos periódicos para detectar precozmente el desarrollo de una neoplasia. Estos síndromes se caracterizan por la alteración en oncogenes y genes supresores de tumores. Algunos de estos síndromes son ¹⁰: neurofibromatosis tipo 1 (NF1), neurofibromatosis tipo 2, esclerosis tuberosa, síndrome de Von Hippel-Lindau, síndrome de Cowden, síndrome de Gorlin o del nevus basocelular, síndrome de Turcot, síndrome de Li-Fraumeni y retinoblastoma hereditario. La mayoría tienen un patrón de herencia autosómica dominante. La exposición a radiaciones ionizantes intraútero, o directamente al utilizar la radioterapia craneal, es una causa bien documentada de tumores cerebrales en niños, que se puso de manifiesto en décadas pasadas por las asociaciones de radioterapia craneal para la tiña capitis y radioterapia del SNC como profilaxis de recaída en el SNC de las leucemias ¹⁰. Actualmente, no está demostrada evidencia de aumento de riesgo de padecer tumores del SNC para ninguno del resto de factores ambientales estudiados, como los teléfonos móviles, la exposición a líneas de alta tensión, los traumatismos craneales, las nitrosaminas o nitrosoureas en tetinas de chupetes o biberones y otros factores de la dieta.

Para clasificar los tumores del SNC se usa la Clasificación de los Tumores del SNC, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007. Esta última versión de la clasificación de los tumores del SNC es el fruto de una reunión de consenso entre 25 patólogos y genetistas, celebrada en el Centro Alemán para la Investigación del Cáncer, en Heidelberg a finales del año 2006 y el resultado de esta unido al aporte de 50 colaboradores ¹¹ (Tabla 1).

La clasificación mantiene el mismo **sistema de gradación para las neoplasias en general**:

- **OMS grado I:** Incluye lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento expansivo, posibilidad de cura luego de la resección quirúrgica.

- **OMS grado II:** Lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento infiltrativo y tendencia a la recurrencia. Alguna de estas lesiones tienden a progresar a grados mayores.
- **OMS grado III:** Lesiones con evidencia histológica de malignidad, mitosis, anaplasia y capacidad infiltrativa.
- **OMS grado IV:** Lesiones malignas, mitoticamente activa, tendencia a la necrosis y evolución rápida tanto pre como postoperatoria.

Tabla 1: Clasificación de los Tumores del SNC, OMS 2007 (tomada de cita bibliográfica 9)

| | | | | | |
|---|--------|--|--------|--|--------|
| Tumores del tejido neuroepitelial | | - Tumor glioneuronal formador de rosetas del IV ventrículo | 9509/1 | • Papilar | 9538/3 |
| 1. Tumores astrocíticos | | - Paraganglioma | 8680/1 | • Rabdoide | 9538/3 |
| - Astrocitoma pilocítico | 9421/1 | 8. Tumores del parénquima pineal | | • Meningioma anaplásico | 9530/3 |
| • Astrocitoma pilomixolde | 9425/3 | - Pineocitoma | 9361/1 | | |
| - Astrocitoma subependimario de células gigantes | 9384/1 | - Pineoblastoma | 9362/3 | 2. Tumores mesenquimales no meningoeliales | |
| - Xantoastrocitoma pleomórfico | 9424/3 | - Tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia | 9362/3 | - Lipoma | 8850/0 |
| - Astrocitoma difuso | 9400/3 | - Tumor papilar de la región pineal | 9395/3 | - Angiolipoma | 8861/0 |
| • Astrocitoma fibrilar | 9420/3 | 9. Tumores embrionarios | | - Hibernoma | 8880/0 |
| • Astrocitoma gemistocítico | 9411/3 | - Meduloblastoma | 9470/3 | - Tumor fibroso solitario | 8815/0 |
| • Astrocitoma protoplasmático | 9410/3 | • Meduloblastoma desmoplásico | 9471/3 | - Fibrosarcoma | 8810/3 |
| - Astrocitoma anaplásico | 9401/3 | • Meduloblastoma con modularidad extensa | 9474/3 | - Histiocitoma fibroso maligno | 8830/3 |
| - Glioblastoma | 9440/3 | • Meduloblastoma anaplásico | 9474/3 | - Leiomioma | 8890/0 |
| • Glioblastoma a células gigantes | 9441/3 | • Meduloblastoma de células grandes | 9473/3 | - Leiomiomasarcoma | 8890/3 |
| • Gliosarcoma | 9442/3 | - Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (PNET) | | - Rabdmioma | 8900/0 |
| - Gliomatosis cerebro | 9381/3 | • Neuroblastoma | 9500/3 | - Rabdmiomasarcoma | 8900/3 |
| 2. Tumores oligodendrogilales | | • Ganglioblastoma | 9490/3 | - Condroma | 9220/0 |
| - Oligodendroglioma | 9450/3 | • Meduloepitelioma | 9501/3 | - Condrosarcoma | 9220/3 |
| - Oligodendroglioma anaplásico | 9451/3 | • Ependimoblastoma | 9392/3 | - Osteoma | 9180/0 |
| 3. Gliomas mixtos | | - Tumor atípico teratolde/rabdolde | 9508/3 | - Osteosarcoma | 9180/3 |
| - Oligoastrocitoma | 9382/3 | Tumores de nervios periféricos | | - Osteocondroma | 9210/0 |
| - Oligoastrocitoma anaplásico | 9491/3 | 1. Schwannoma (neurilemoma, neurinoma) | 9560/0 | - Hemangioma | 9120/0 |
| 4. Tumores ependimarios | | - Celular | 9560/0 | - Hemangioendotelioma epiteloide | 9133/1 |
| - Subependimoma | 9383/1 | - Plexiforme | 9560/0 | - Hemangioepitelioma | 9150/1 |
| - Ependimoma mixopapilar | 9394/1 | - Melanótico | 9560/0 | - Hemangioepitelioma anaplásico | 9150/3 |
| - Ependimoma | 9391/3 | - Plexiforme | 9540/0 | - Angiosarcoma | 9120/3 |
| • Celular | 9391/3 | 2. Neurofibroma | 9550/0 | - Sarcoma de Kaposi | 9140/3 |
| • Papilar | 9393/3 | - Plexiforme | 9571/0 | - Sarcoma Ewing-PNET | 9364/3 |
| • Células claras | 9391/3 | 3. Perineurioma | 9571/0 | 3. Lesiones primarias melanocíticas | |
| • Tanicitico | 9391/3 | - Perineurioma intraneural | 9571/3 | - Melanocitosis difusa | 8728/0 |
| - Ependimoma anaplásico | 9392/3 | - Perineurioma maligno | 9571/3 | - Melanocitoma | 8728/1 |
| 5. Tumores de plexos coroldeos | | 4. Tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (TMVNP) | | - Melanoma maligno | 8720/3 |
| - Papiloma de plexo coroldeo | 9390/0 | - Epitelioide | 9540/3 | - Melanomatosis menígea | 8728/3 |
| - Papiloma de plexo coroldeo atípico | 9390/1 | - TMVNP con divergencia mesenquimática y/o diferenciación epitellal | 9540/3 | 4. Tumores de histogénesis Incierta | |
| - Carcinoma de plexo coroldeo | 9390/3 | - Melanótico | 9540/3 | - Hemangioblastoma | 9161/1 |
| 6. Tumores gliales de origen Incierto | | - Con diferenciación glandular | 9540/3 | - Liposarcoma (Intracraneal) | 8850/3 |
| - Astroblastoma | 9430/3 | Tumores de las meninges | | Linfomas y neoplasias hematopoyéticas | |
| - Glioma cordolde del 3er ventrículo | 9444/1 | 1. Tumores de las células meningoeliales | | - Linfomas malignos | 9590/3 |
| - Glioma anglocéntrico | 9431/1 | - Meningioma | 9530/0 | - Plasmocitoma | 9731/3 |
| 7. Tumores neuronales y neuro-gliales mixtos | | • Meningoendotellal | 9531/0 | - Sarcoma granulocítico | 9930/3 |
| - Gangliocitoma displásico de cerebelo (Lhermitte-Duclos) | 9493/0 | • Fibroso (fibroblástico) | 9532/0 | Tumores de células germinales | |
| - Desmoplásico infantil astrocitoma/ganglioglioma | 9412/1 | • Transicional (mixto) | 9537/0 | - Germinoma | 9064/3 |
| - Tumor disembrloplásico neuroepitelial | 9413/0 | • Psamomatoso | 9533/0 | - Carcinoma embrionario | 9070/3 |
| - Gangliocitoma | 9492/0 | • Angliomatoso | 9534/0 | - Tumor del Seno endodérmico | 9071/3 |
| - Ganglioglioma | 9505/1 | • Microquistico | 9530/0 | - Coriocarcinoma | 9100/3 |
| - Ganglioglioma anaplásico | 9505/3 | • Secretante | 9530/0 | - Teratoma | 9080/1 |
| - Neurocitoma central | 9506/1 | • Linfoplasmocítico-rico | 9530/0 | • Maduro | 9080/0 |
| - Neurocitoma extraventricular | 9506/1 | • Metaplásico | 9530/0 | • Inmaduro | 9080/3 |
| - Liponeurocitoma cerebeloso | 9506/1 | • A células claras | 9538/1 | • Teratoma con transformación maligna | 9084/3 |
| - Tumor papilar glioneuronal | 9509/1 | • Cordolde | 9538/1 | - Tumores mixtos de células germinales | 9085/3 |
| | | • Atípico | 9539/1 | Tumores de la región selar | |

Se prevé que la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluya marcadores genéticos ¹². Conocer el tipo de tumor es fundamental, porque permite no solo predecir la historia natural de la enfermedad, sino también, la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Los astrocitomas, tumores derivados de las células gliales tipo astrocito, representan los tumores del SNC más frecuentes en la edad pediátrica, suponiendo hasta el 50%. Existen distintos tipos de astrocitomas según sus características histológicas, citológicas y agresividad. Los astrocitomas pilocíticos (Grado I de la OMS) son los más frecuentes y representan hasta el 25% de los tumores del SNC pediátricos ⁹. Estos tumores se consideran benignos y son más frecuentes en la fosa posterior, aunque pueden aparecer en cualquier localización. Otras localizaciones frecuentes de los gliomas en niños son: el hipotálamo, las vías ópticas y el tronco del encéfalo. Típicamente, estas lesiones suelen ser de bajo grado (Grado I y II de la OMS), pero su localización hace que sea difícil realizar una extirpación quirúrgica completa y, por lo tanto, la morbilidad es alta y el pronóstico malo, aunque se trate de neoplasias de bajo grado. El segundo tumor del SNC, más frecuente en niños es el meduloblastoma. Este tumor se origina en el IV ventrículo, a partir de precursores de células madre neurales, y suponen entre el 15-20% de los tumores cerebrales pediátricos ⁸.

Otros tumores frecuentes en edad pediátrica, derivados de células neuroepiteliales, son: ependimomas (10% de los tumores pediátricos del SNC), gangliogliomas (2,5%) y tumores neuroectodérmicos primitivos (1,9%). En cuanto a las neoplasias pediátricas no neuroepiteliales, las más frecuentes son: los craneofaringiomas (5,6%), los tumores de células germinales (2,5%), localizados en la región pineal o en otras localizaciones y pueden ser: germinomas, teratomas, coriocarcinomas y tumores del seno endodérmico, tumores teratoides/rabdoides atípicos (1,3%) y tumores de plexos coroideos (0,9%).

OBJETIVOS

El objetivo general del presente trabajo es conocer el impacto de los tumores del SNC en la población menor de 15 años en Valladolid, estudiando las características clínicas, la prevalencia y supervivencia en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid desde 1990 hasta 2017.

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia relativa de tumores del SNC dentro de los niños diagnosticados de cáncer infantil durante el periodo de estudio.

2. Analizar diferencias de prevalencia de los diferentes grupos y subgrupos de los tumores del SNC en la infancia por sexo y grupos de edad.
3. Analizar los síntomas, signos y alteraciones analíticas más frecuentes que son motivos de consulta y formas de presentación de los tumores del SNC.
4. Investigar la evolución de los niños con diagnóstico de tumores del SNC, analizando factores que condicionan la supervivencia.
5. Determinar la supervivencia global de los niños con tumores del SNC en la Unidad de Oncología infantil durante los años de estudio y analizar las diferencias de supervivencia entre los principales grupos de tumores del SNC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos consecutivos. A través de las historias clínicas se obtendrá información de los pacientes menores de 15 años que fueron diagnosticados por primera vez de cáncer durante los años 1990 hasta 2017 en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Se han incluido los tumores con comportamiento mayor o igual a 2 según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O3)¹³ o diagnóstico clínico equivalente, excluyendo los tumores de piel, a excepción del melanoma. También se incluyen todos los tumores del sistema nervioso central. La información sobre el diagnóstico de cáncer de cada caso se efectuó siguiendo las normas consensuadas internacionalmente (IARC)¹⁴, y serán clasificados en 12 grandes grupos, siguiendo la Internacional Classification of Childhood Cancer, 2005 (ICCC-3)¹⁵, en los que el grupo II son los tumores del SNC. Para cada caso de tumor cerebral se obtuvieron las variables clínicas al diagnóstico que permitirán establecer el tipo y subtipos: síntomas de presentación, diagnóstico final, diagnóstico por imagen, diagnóstico anatomopatológico, extensión, localización, sintomatología, fecha de nacimiento, edad diagnóstico, edad actual, sexo, medio urbano o rural, año del diagnóstico de tumor, tiempo de seguimiento, supervivencia y hospital de origen. Los tumores cerebrales se clasificaron de acuerdo a la Clasificación de los Tumores del SNC, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007¹¹ y para cada uno de ellos se estableció un estadio de gradación del I al IV siguiendo normas internacionales^{9,11}.

De las variables cuantitativas se expresan la mediana con los cuartiles primero (Pc25%) y tercero (PC75%) como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que refleja el número de casos en la población establecida

durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%), que indica el peso que un determinado tipo de cáncer infantil tiene dentro del conjunto. La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado. El análisis de supervivencia se efectuó mediante el método de Kaplan-Meier y su comparación mediante el test del Log-Rank. El nivel de significación establecido fue de $p < 0,05$.

El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Área Este (referencia:) (Anexo).

RESULTADOS

En la unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid, durante el periodo de estudio, fueron diagnosticados 211 casos nuevos de cáncer infantil, con la distribución por grupos tumorales que muestra la tabla 1. En nuestra serie, los más frecuentes fueron las leucemias (27%) seguido de los tumores del sistema nervioso central (19%) y los linfomas (14,7%).

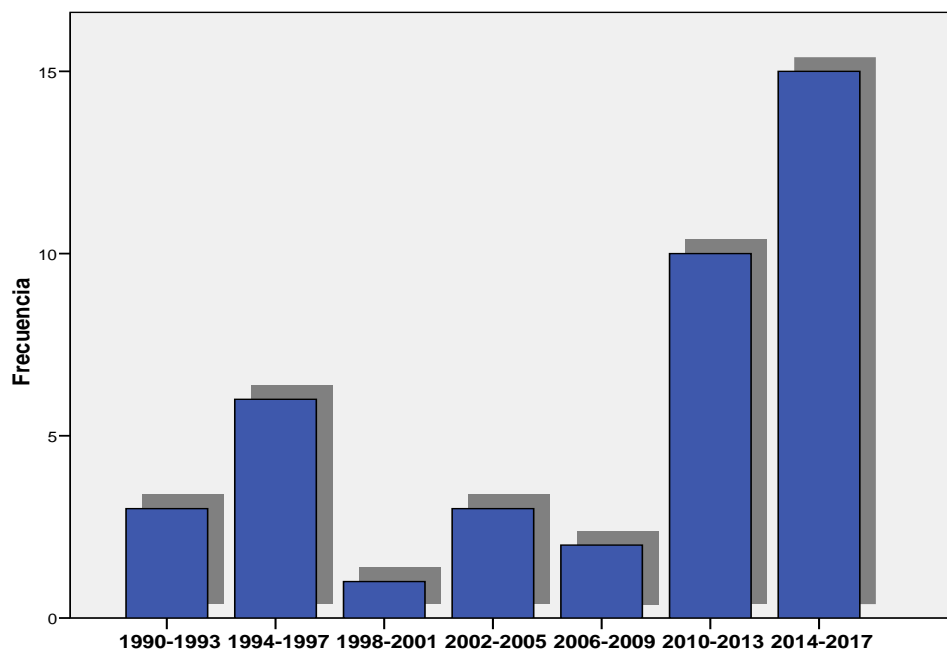
Tabla 2: Distribución de tumores infantiles en el HCU VALLADOLID (1985-2017) y en el RETI-SEHOP (1980-2017)³

| Clasificación ICC-3* | HCU Valladolid (1990-2017) | | RETI-SEHOP (1980-2017) | |
|------------------------|----------------------------|------------|------------------------|------------|
| | n | % | n | % |
| I. LEUCEMIAS | 57 | 27 | 7.306 | 26,7 |
| II. LINFOMAS | 31 | 14,7 | 3.570 | 13 |
| III. SNC y MEDULA | 40 | 19 | 5.807 | 21,2 |
| IV. S.N. SIMPÁTICO | 20 | 9,47 | 2.680 | 9,8 |
| V. RETINOBLASTOMAS | 7 | 3,31 | 850 | 3,1 |
| VI. RIÑÓN | 13 | 6,11 | 1.592 | 5,8 |
| VII. HIGADO | 4 | 1,9 | 363 | 1,3 |
| VIII. HUESO | 13 | 6,11 | 1.851 | 6,8 |
| IX. SARC. TEJ. BLANDOS | 14 | 6,6 | 1.879 | 6,9 |
| X. GONADAL Y C. GERMI. | 7 | 3,31 | 869 | 3,2 |
| XI. N. EPITELIALES | 4 | 1,9 | 538 | 2 |
| XII. Otros tumores | 1 | 0,47 | 69 | 0,2 |
| Total | 211 | 100 | 23.977 | 100 |

*Classification of Childhood Cancer. RETI-SEHOP: Registro nacional tumores infantiles.

Fueron diagnosticados de tumores del SNC 40 niños durante los 28 años del estudio con una media anual de 1,42 casos por año. En la figura 1 se muestra la distribución de los casos en periodos de 4 años. En los primeros 5 periodos de 4 años (20 años) se diagnosticaron 15 casos (37,5%) y en los dos últimos periodos desde 2010 al 2017 (8 años) se diagnosticaron 25 casos (62,5%).

Figura1. Distribución por periodos de 4 años de los casos de tumores del SNC



La mayoría de casos, 37 niños, provinieron de la provincia de Valladolid (95%) y 3 de otras provincias (5%). Cinco de los casos de Valladolid fueron remitidos desde el Área Oeste, que junto con los tres de otras provincias suponen un total de 8 niños (20%) derivados de otras áreas, todos ellos remitidos en el periodo 2014-2107. En este periodo, con 15 casos totales, las 8 derivaciones supusieron el 53,3% de los casos. Todos los pacientes nacieron en España de raza blanca. La mediana de edad al diagnóstico fue de 5,6 años (Pc25 = 3,75, Pc75 = 10,75). Fueron varones 26 casos (65%), con relación 1,85 a favor del sexo masculino. En 18 casos (47,5%) existía antecedentes de tumores en la familia, en 3 casos en ambas ramas familiares (7,5%). La única condición genética hereditaria de predisposición a tumores cerebrales en nuestra serie fue la Neurofibromatosis tipo I que se encontró en tres casos (7,5%). El medio poblacional mostró predominio por el medio urbano con 31 casos (77,5%).

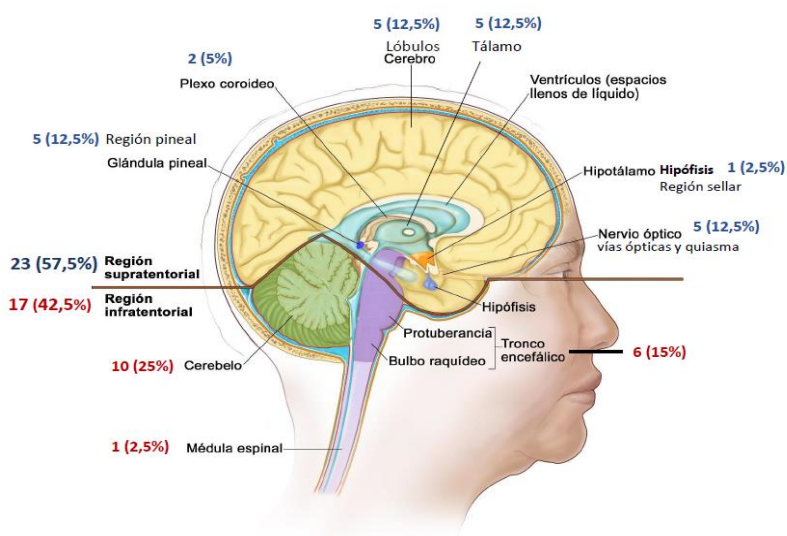
Los motivos más frecuentes de consulta fueron los sugerentes de hipertensión endocraneal (23 casos, 56%) representados por la cefalea en niños mayores (17 casos, 43,5%) y la irritabilidad en niños pequeños (5 casos, 12,5%). Presentaron vómitos asociados 14 casos (35%) y disminución del nivel de conciencia 5 niños

(12,5%). Presentaron como forma de inicio síntomas focales 8 niños (20%) siendo los más frecuentes la alteración visual (n = 6, 15%) y la ataxia (n = 5, 12,5%), seguidos de hemiparesia con hiperreflexia (n = 4, 10%). Presentaron crisis epilépticas como síntoma inicial 2 pacientes (5%). Las alteraciones más inespecíficas como los cambios de personalidad, los trastornos emocionales y la disminución del rendimiento escolar fueron el motivo de consulta inicial en 4 pacientes (10%).

La localización fue supratentorial en 23 casos (57,5%) e infratentorial en 17 (42,5%). Las regiones anatómicas de localización infratentorial fueron el cerebelo (10 casos, 25%), el troncoencéfalo (6, 15%) y medular en 1 (2,5%). Las localizaciones supratentoriales correspondieron a vías ópticas y/o quiasma en 5 casos (12,5%), región pineal 5 niños (12,5%), lóbulos cerebrales 5 (12,5%), región talámica 5 (12,5%), plexos coroideos 2 (5%) y región sellar (hipotálamo-hipofisaria) 1 (2,5%) (Figura 2).

El diagnóstico se realizó con confirmación histológica en 34 pacientes (85%) siendo por sospecha radiológica por características de imagen y localización en 6 (15%). Los casos sin confirmación histológica fueron en cuatro casos tumores de localización en troncoencéfalo, 3 de ellos con características radiológicas y evolutivas sospechosas de glioma intrínseco difuso de protuberancia (DIPG) que fueron clasificados como gliomas astrocíticos de grado III, y un caso de comportamiento menos agresivo que se clasificó como glioma astrocítico de grado II. Un caso sin confirmación histológica fue de localización en vías ópticas en paciente con NF1 y se catalogó como glioma de bajo grado (I) astrocítico y el último caso fue de localización pineal, que se intentó la biopsia y no se consiguió, con características radiológicas y evolutivas de pineocitoma.

Figura 2. Representación esquemática de la localización de los casos de tumores del SNC de la serie.



Las pruebas radiológicas utilizadas fueron la resonancia magnética en 36 casos que no se realizó en 4 casos de la serie que debutaron antes de su disposición y el TAC cerebral que se realizó en 15 casos (37,5%).

La distribución por diagnóstico final de acuerdo a la clasificación de tumores del SNC se muestra en la tabla 3.

La estirpe de tumores más frecuente fueron los tumores astrocíticos con 25 casos (62,5%) y el tumor más frecuente fue el astrocitoma pilocítico con 13 casos (32,5%), seguido de otros astrocitomas.

Tabla 3: Clasificación de los Tumores del SNC de la serie de acuerdo a la OMS 2007

| | | |
|---|--|---|
| Tumores de tejido Neuroepitelial (gliomas) n = 36 | T. Astrocíticos n = 25 | Astrocitoma pilocítico n = 13 32,5% |
| | | Astrocitoma grado III n = 5 12,5% |
| | | Astrocitoma difuso n = 5 12,5% |
| | | Astrocitoma anaplásico n = 2 5% |
| | T. de plexos coroideos n = 2 | Papiloma de plexos n = 1 2,5% |
| | | Carcinoma de plexos n = 1 2,5% |
| | T. neurogliales mixtos n = 3 | Ganglioglioma n = 2 5% |
| | | T. disembrionario neuroepitelial n = 1 2,5% |
| | T. de origen pineal n = 1 | Pineocitoma n = 1 2,5% |
| | Tumores embrionarios n = 5 | Meduloblastoma n = 2 5% |
| PNET n = 2 5% | | |
| Teratoide/Rabdoide n = 1 2,5% | | |
| Tumores de células germinales n = 3 | Germinomas n = 3 7,5% | |
| Tumores de la región selar n = 1 | Craneofaringioma n = 1 2,5% | |

Los estadios I y II de la OMS fueron los más frecuentes con 23 casos (57,5%) (Estadio I = 17, Estadio II = 6) y los estadios III y IV fueron 17 casos (42,5%) (Estadio III = 11, Estadio IV = 6). Se encontró afectación metastática en 7 casos (17,5%), todos ellos de estadios III y IV. En cinco casos las metástasis fueron en neuroeje, leptomenígeas, en un caso metástasis óseas y en un caso pulmonares.

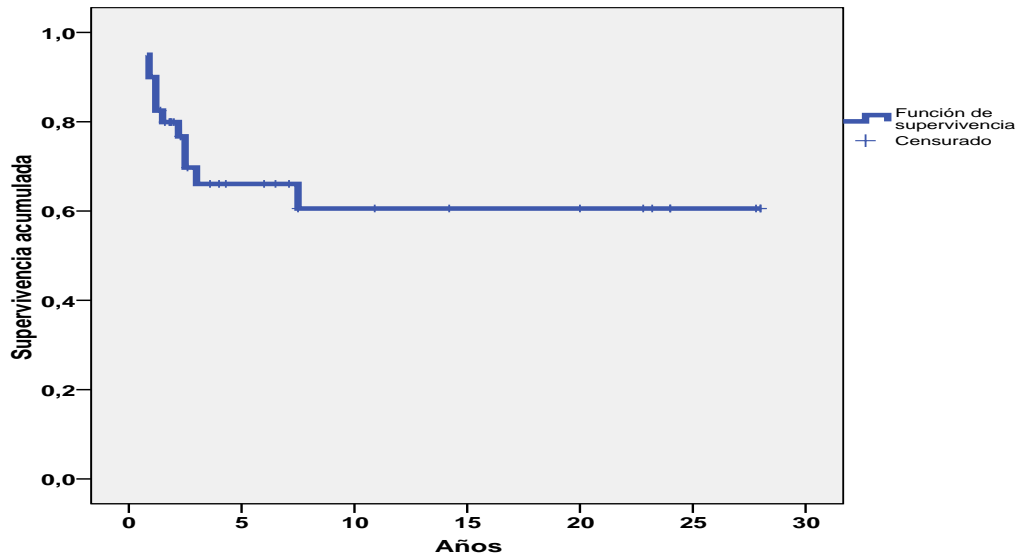
En 37 niños se realizó intervención quirúrgica, siendo en 34 casos posible la biopsia suficiente para diagnóstico. Se produjo cirugía con resección completa en 22 casos (59,45% del total intervenidos) y en 12 resección parcial. En 11 casos solamente se utilizó la cirugía como tratamiento (27,5). Se utilizó radioterapia en 19 casos (47,5%), en 7 casos sin quimioterapia y en 12 junto con quimioterapia. La utilización de quimioterapia se efectuó en 18 pacientes (45%), sin radioterapia en 5 niños. A 4 niños no se les prescribió tratamiento tras realización de biopsia.

En la evolución se produjeron recaídas del tumor en 18 casos (45%). De los niños con estadios III y IV ($n = 17$) recayeron 12 (70,6%) y de los casos en estadios I y II ($n = 23$) recayeron 6 (26,1%) ($p = 0,006$).

Fallecieron 13 pacientes (32,5%), 9 fueron varones (34,6% del total de los 26 varones) y 4 mujeres (28,6%, del total de mujeres), $p = 0,491$. La mediana de edad al diagnóstico en los fallecidos fue de 5,5 años ($Pc25 = 4,5$, $Pc75 = 8,7$) y en los vivos de 6 años ($Pc25 = 3,7$, $Pc75 = 8,7$), $p = 0,955$. Entre los fallecidos la localización infratentorial fue la más frecuente con 8 casos (61,5%). Destacó la localización en troncoencéfalo y médula con 6 casos, de tal forma que del total de 7 casos en estas localizaciones sólo supervivió un caso de glioma bulbar de bajo grado. Todos los fallecidos fueron tumores neuroepiteliales, 9 de ellos astrocíticos (69,2%), 3 (23,1%) embrionarios y 1 (7,6%) mixto. Del total de 5 tumores embrionarios, 3 fallecieron (60%), uno PNET, un meduloblastoma y 1 teratoide/rabdoide. En doce casos (92,3%) de los fallecidos el grado fue de III o IV y sólo falleció un caso de grado II de localización en tronco y médula y tras 7,5 años desde el diagnóstico.

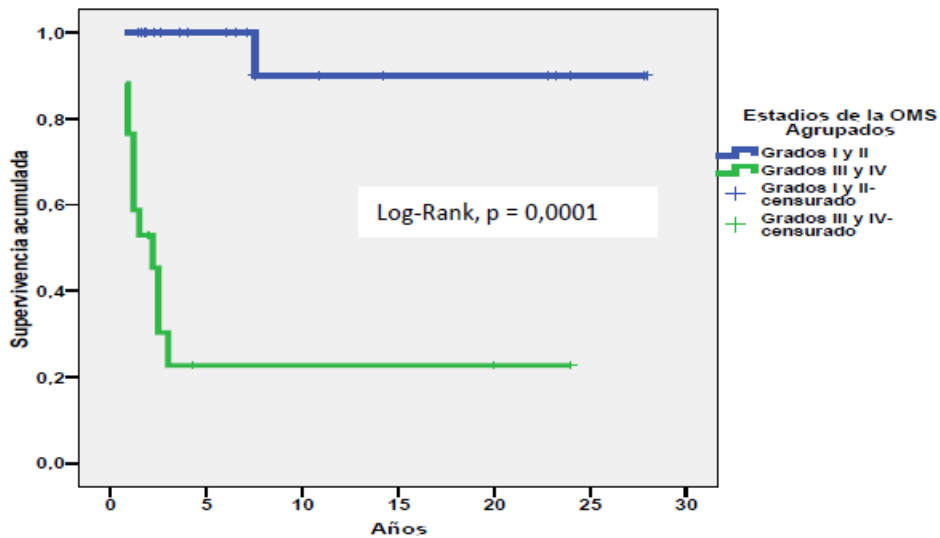
El tiempo medio de seguimiento total presentó una mediana de 2,55 años ($Pc25 = 1,65$, $Pc75 = 10,05$), mínimo 1 año, máximo 28 años. La supervivencia a 3 años fue del 65% y a 5 años también del 65%. La supervivencia a 10 años y la final fue del 60% (Figura 3).

Figura 3. Función de supervivencia de los casos de tumores del SNC de la serie.



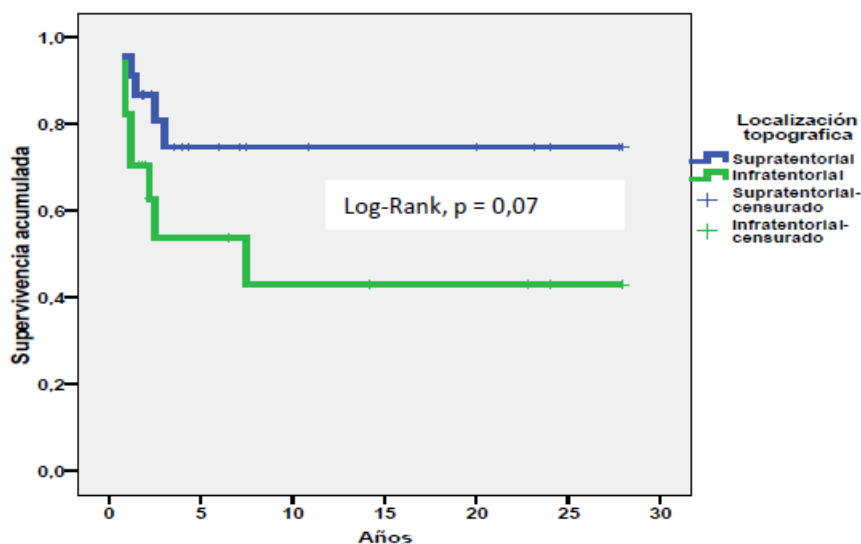
Se apreciaron diferencias significativas de supervivencia entre los grados I y II versus los grados III y IV de la OMS (Figura 4)

Figura 4. Diferencias de supervivencia entre grados bajos (I y II) y altos (III y IV).



Se apreciaron diferencias de supervivencia entre los casos de localización infratentorial y la localización supratentorial, sin llegar a la significación estadística (Figura 5).

Figura 5. Diferencias de supervivencia entre la localización infratentorial y supratentorial.



No se presentaron secuelas en 9 pacientes y sí en 31 casos (77,5%). Las secuelas más frecuentes fueron las cognitivas en 21 casos (52,5%), seguidas de las emocionales en 12 (30%), la torpeza motora en 11 (27,5%). Menos frecuentes fueron las parestias en 3 casos (7,5%), hidrocefalia también en 3 casos (7,5%) y el temblor en 2 (5%). Como complicaciones postoperatorias aparecieron en 3 casos (7,5%) fístula de LCR, síndrome de cordón posterior en 1 (2,5%) y síndrome de fosa posterior en 1 (2,5%).

DISCUSIÓN

La incidencia de cáncer infantil se aproxima a los 160 casos por millón de niños, en estudios de registros poblacionales, siendo la de los tumores del SNC estimada entre 20-40 casos por millón ^{1,2,3}. Las frecuencias relativas por grandes grupos diagnósticos de cáncer infantil en nuestro estudio (Tabla 2) se aproximan a las aportadas por otras series nacionales ^{1,2,3,4,5} e internacionales ^{6,7}, situándose en segundo lugar los tumores del SNC, a ello contribuye el que por consenso en la Clasificación Internacional del Cáncer Infantil (ICCC3) se consideran todos los tumores cerebrales incluyendo también los casos benignos. En nuestra serie se encuentra un aumento del número de casos a partir de 2010 coincidiendo con el aumento de prestaciones sucesivas en nuestro Servicio de Pediatría, como la apertura de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Cirugía Infantil (desde 2008), el inicio de Radioterapia infantil y Anestesia Infantil (2014) y finalmente Neurocirugía Infantil

(2015), lo que ha motivado el inicio primero y en poco tiempo después el aumento importante de las derivaciones desde otros hospitales de la provincia y de la comunidad autónoma.

Los tumores cerebrales son ligeramente más frecuentes en varones^{1,2,3,4}, con una ratio varón/mujer de 1,5³, parecida a la encontrada en nuestra serie. El medio poblacional mostró un claro predominio por el medio urbano en un 77,5%, circunstancia que llama la atención puesto que en nuestra comunidad autónoma y en nuestra provincia el porcentaje de población infantil en el medio urbano es del 56%⁴. Este hallazgo, que pudiera relacionarse con factores etiológicos diferentes entre medios, ha sido estudiado en series poblacionales en nuestro medio, hallándose diferencias significativas en el caso de las leucemias, y aunque sin significación estadística, también para los tumores cerebrales y puede ser un punto de partida, a la hora de investigar factores etiológicos no genéticos que pudieran prevenirse⁴. De los factores etiológicos genéticos relacionados^{9,10}, en nuestra corta serie sólo fue encontrada la NF1 en tres de los casos (7,5%), en concordancia con otras aportaciones que estiman menos del 10% de los niños con un tumor cerebral tienen un síndrome hereditario.

El diagnóstico en los niños de tumor cerebral puede ser muy difícil pues sobre todo los más pequeños, son incapaces de referir sus síntomas. Por otra parte, el curso puede ser insidioso y con manifestaciones poco específicas, tales como: cambios de carácter, irritabilidad o vómitos. Finalmente, como ocurrió en nuestra serie, suelen aparecer síntomas más específicos como la cefalea persistente acompañada de vómitos, que suelen ser matutinos o nocturnos, e ir o no precedidos de náuseas. Los síntomas focales como la hemiparesia, hipertensión e hiperreflexia que son las manifestaciones más frecuentes en los tumores supratentoriales mientras que en los infratentoriales, habituales la diplopía, ataxia y nistagmus^{9,16,17}. Para el diagnóstico además de la anamnesis y exploración física son fundamentales la realización de exploraciones complementarias como la TAC y Resonancia Magnética (RM) y la biopsia tumoral con determinaciones moleculares^{16,17}. En ocasiones no se hace posible la intervención o la biopsia por motivos de localización, que en nuestra serie representó un 15%.

En los niños, predominan los tumores infratentoriales (55%), sobre los supratentoriales (45%)^{9, 18}. Sin embargo, en nuestra muestra predominaron los supratentoriales (57,5%), posiblemente por la variabilidad que se puede producir en series cortas como la nuestra, a la que posteriormente nos referiremos. Los astrocitomas, son los tumores del SNC más frecuentes en la edad pediátrica,

suponiendo hasta el 50% de los casos y los astrocitomas pilocíticos representan hasta el 25% de los tumores del SNC pediátricos ^{9,16,19}, en nuestra serie representados por un 62,5% y 32,5% respectivamente, porcentajes sensiblemente mayores. Sin embargo, los tumores embrionarios suponen un 25% de los tumores cerebrales pediátricos, siendo el segundo más frecuente el meduloblastoma (15-20% del total) ^{8,9,17} y en nuestra serie los embrionarios solamente fueron 5 (12,5%) y meduloblastomas 2 (5%), también en posible relación con la variabilidad de series cortas. Esta escasa representatividad en nuestra muestra de meduloblastomas, típicamente infratentoriales, también puede explicar la preponderancia supratentorial por nosotros encontrada.

El tratamiento general se basará en la escisión tumoral lo más amplia posible y dependiendo del grado tumoral se complementará o no con radioterapia y protocolos específicos de quimioterapia para cada tipo tumoral ⁹, tal y como se ha descrito en nuestra muestra.

La supervivencia a 5 años de los tumores cerebrales de forma global ha mejorado considerablemente en los últimos años, gracias al diagnóstico más precoz y a los avances en los tratamientos (cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapias avanzadas). Así en las décadas 80 y 90 del pasado siglo en nuestro país la supervivencia era del 52% y en la última década se aproxima al 69% ³, tasas en correspondencia con la supervivencia de nuestra serie del 65%, en nuestro caso teniendo en cuenta que se trata de una serie de inicio en los años 90 hasta la actualidad. Contrasta la escasa supervivencia de los tumores cerebrales en relación a otros tumores infantiles como los linfomas y las leucemias, que presentan supervivencias superiores al 90% y 85% respectivamente. En el caso de los tumores del SNC se aprecian grandes diferencias de supervivencia varía entre el 35% y el 65% en función de diferentes factores, como son, fundamentalmente la histología del tumor y su localización, en concordancia con los hallazgos de nuestro trabajo en el que se aportan diferencias significativas de recaída y muerte entre los tumores de alto y bajo grado y una alta mortalidad asociada a la localización en troncoencéfalo y/o médula. Además con respecto a otros grupos tumorales de la infancia, es de destacar el alto porcentaje de secuelas en los niños con tumores cerebrales que en nuestra serie alcanzó el 77,5%, predominando las secuelas cognitivas y neuropsicológicas ^{9, 17, 18}. De esta forma se hace necesario un programa de rehabilitación precoz de estos pacientes iniciando la valoración neuropsicológica incluso antes de iniciar el tratamiento que se complemente posteriormente con adecuados programas de rehabilitación en todas sus vertientes.

CONCLUSIÓN

En conclusión, los tumores cerebrales en la infancia suponen la segunda causa en frecuencia del cáncer infantil. La anamnesis y exploración clínica es fundamental para detectar precozmente los síntomas y signos de un tumor cerebral, muchas veces inespecíficos en esta edad, aunque la confirmación diagnóstica requiere la realización de un TC y/o una RM craneal. Actualmente, representan una importante causa de morbi-mortalidad a pesar de los avances tecnológicos en el diagnóstico y tratamiento: neuroimagen, neurocirugía, radioterapia y quimioterapia. Como en otras ramas de la oncología las investigaciones se están centrando en identificar mediante biología molecular e inmunoterapia el diseño específico de dianas terapéuticas que mejoren la supervivencia y las secuelas de estos procesos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010 Jun; 36 (4):277-85.
2. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCare-5--a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1):35-47.
3. Peris Bonet R, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980–2017. Registro Nacional de Tumores infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia; 2017. (Edición CD-Rom).
4. González García H, Garrote Molpeceres R, Urbaneja Rodríguez E, Gutiérrez Meléndez P, Herráiz Cristóbal R, Pino Vázquez MA. Differences in incidence and survival to childhood cancer between rural and urban areas in Castilla y León, Spain (2003-2014): A Strobe-compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct; 97(41): e12797.
5. Peris Bonet R. Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. En: *Hematología y Oncología Pediátricas*. L Madero, A Lassaletta y J Sevilla editores. Ergón.2015. Majadahonda (Madrid).263-270.
6. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J eds (2013). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version)* Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr> last accessed on (28/03/2016).
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute.

- Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
8. Reynolds R and Grant G. General approaches and considerations for pediatric brain tumor. En: Winn HR, ed. Youmans neurological surgery. Elsevier; 2011. p 2040-46.
 9. Villarejo Ortega F, Aransay García A, Márquez Pérez T. Tumores cerebrales en niños. *Pediatr Integral* 2016; XX (6): 401 – 411.
 10. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23: 2716-36.
 11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) (2007). WHO Classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon.
 12. Brat DJ, Verhaak RG, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2481-98.
 13. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B, Pompe-Kirn V, Eser S, Miranda A, Danzon A, Ratiu A, Parkin DM. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1915-1951.
 14. European Network of Cancer Registries. Accesible en red [fecha de consulta: 15-II-2008] Disponible en: <http://www.enccr.com/fr/>
 15. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005; 103:1457-67.
 16. Cruz Martínez O. Tumores del SNC I: gliomas, ependimomas y otros tumores no embrionarios. En: L Madero, A Lassaletta y J Sevilla ed. *Hematología y Oncología Pediátricas*, 3ª Ed. Majadahonda (Madrid). Ergon 2015.p 551-568.
 17. Garraus Oneca M, Ramaswamy V, Lassaletta A. Tumores del SNC II: tumores embrionarios, tumores de región pineal. En: L Madero, A Lassaletta y J Sevilla ed. *Hematología y Oncología Pediátricas*, 3ª Ed. Majadahonda (Madrid) Ergon 2015.p 569-584.
 18. Greenberg MS. Tumor. En: Greenberg MS, ed. *Handbook of neurosurgery*. New York. Thieme; 2010. p 582-768.
 19. Villarejo F, Belinchon JM, Gomez de la Riva A. Prognosis of cerebellar astrocytomas in children. *Childs Nerv Syst.* 2008; 24: 203-10.