

# TUMORES PEDIÁTRICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

---

# TUMORES PEDRIÁTICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

---

# Autoridades

**Presidente de la Nación**

Ing. Mauricio Macri

**Ministro de Salud de la Nación**

Dr. Jorge Daniel Lemus

**Director del Instituto Nacional del Cáncer**

Dr. Roberto N. Pradier

# Autores

Dra. Melisa Fischman

Dra. Julia Ismael

Dr. Pablo Pesce

Dr. Daniel Rufach

Esta guía representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer Argentino, a la cual se arribó luego de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. No reemplaza el juicio clínico del médico tratante en cada situación clínica individual. Esta guía no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o cuidadores.

# Índice

|  |    |
|--|----|
| Introducción: alcance y objetivos .....                                    | 7  |
| Incidencia .....   | 8  |
| Definición del problema.....   | 8  |
| Revisión bibliográfica .....   | 10 |
| Metodología.....   | 10 |
| Estrategia de búsqueda bibliográfica. Sinopsis.....                        | 11 |
| Guías de práctica clínica.....   | 19 |
| Conclusiones .....   | 22 |
| Reunión de consenso tumor sistema nervioso central en pediatría 2015 ..... | 29 |
| Glosario .....   | 34 |
| Anexos.....  | 36 |
| Declaraciones de conflictos de interés Equipo ETS: .....                   | 40 |
| Bibliografía .....   | 42 |

- Fecha última revisión del documento: Septiembre 2015.
- Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

## Introducción: alcance y objetivos

El cáncer es la principal causa de muerte por enfermedad en la segunda infancia. Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los segundos en frecuencia en niños, luego de las enfermedades hematológicas malignas, y los primeros cuando hablamos de órganos sólidos específicamente.

Su incidencia varía con la edad, siendo levemente mayor en menores de 1 año, presenta leve predominio en el sexo masculino, en blancos y asiáticos.

Las clasificaciones más utilizadas para caracterizar las neoplasias del SNC son la de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup>, basada en la histología del tumor y la Clasificación Internacional de Cáncer Pediátrico (ICCC)<sup>2</sup> que se basa en la localización y morfología del tumor primario. Según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) que utiliza la clasificación del ICCC los astrocitomas son los tumores más frecuentes del SNC en niños, seguido de los tumores embrionarios, en orden de frecuencia relativa le siguen: otros tumores intracraneales inespecíficos y los ependimomas en 4° lugar.<sup>3</sup>

Los factores de riesgo para los tumores del SNC son la exposición a radiación ionizante y los síndromes genéticos tales como la Neurofibromatosis, el síndrome de Li Fraumeni, la Esclerosis Tuberosa y la enfermedad de Von Hippel-Lindau, entre otros. Sin embargo, la mayoría de los niños no presentan un factor de riesgo evidente.

Las manifestaciones clínicas suelen producirse por invasión local, compresión de estructuras adyacentes y aumento de la presión intracraneana (PIC), ya sea por efecto de masa u obstrucción en el pasaje del líquido cefalorraquídeo, generando hidrocefalia.

La clínica varía según la edad del niño y la localización del tumor, siendo los síntomas o signos más frecuentes: cefalea (33%); náuseas y vómitos (32%); ataxia (27%); edema de papila (13%) y convulsiones (13%). Entre los síntomas menos frecuentes se encuentran: síntomas inespecíficos por aumento de la PIC, cambios en el comportamiento o conducta, macrocefalia, parálisis de un nervio periférico, letargia, movimientos oculares anormales, etc. En niños menores de 4 años prevalece la macrocefalia (41%), las náuseas y vómitos (30%) y la irritabilidad (24%).

Es fundamental la rápida identificación de los signos y síntomas ya sea por parte de los padres y/o cuidadores o del médico que lo evalúa. Ante alguna sospecha, debe realizarse un examen físico completo y una historia clínica detallada. Un estudio por imágenes con resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía computada (TC) es necesario para poder realizar el diagnóstico, que luego será confirmado con material histológico en caso de ser posible.

El tratamiento de los tumores del SNC requiere un abordaje multidisciplinario que incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia (solos o en combinación)<sup>4</sup>.

En cuanto a la cirugía, ésta cumple un rol fundamental en el diagnóstico de la enfermedad al obtener material de biopsia y en el tratamiento al resear el tumor. Preferentemente, debe ser realizada por un neurocirujano infantil. El objetivo debe ser la resección completa del tumor con márgenes negativos, sin embargo dado a la infiltración difusa de las células tumorales y al área comprometida, esto no siempre es posible por el gran riesgo de daño neurológico permanente, logrando generalmente una resección subtotal.

En ciertas localizaciones, como tronco encefálico y quiasma óptico, la cirugía a cielo abierto no es posible dado el riesgo de secuelas neurológicas irreversibles, por lo que se prefiere una biopsia estereotáctica guiada por RMN o biopsia endoscópica en el caso de tumores intra-ventriculares o peri-ventriculares.

El objetivo de este documento se centra en definiciones sobre la mejor forma de diagnosticar y tratar pacientes pediátricos con tumores del sistema nervioso desde una perspectiva neuroquirúrgica.

## Incidencia

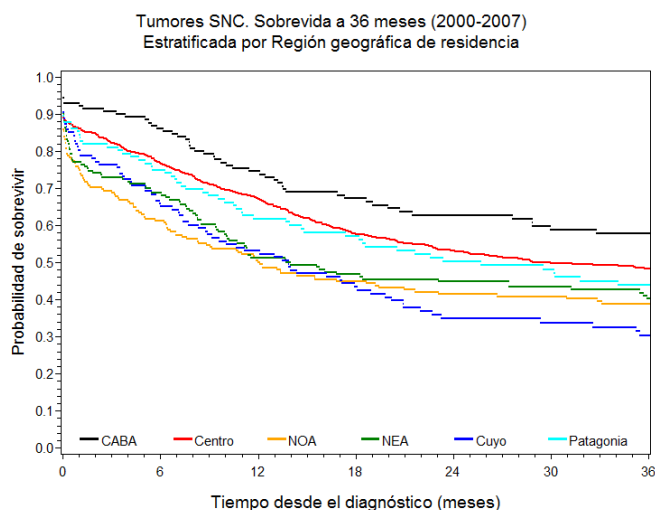
El tumor del sistema nervioso central es el tumor sólido más frecuente, correspondiendo al 18.8% de todos los cánceres en menores de 15 años.<sup>5</sup>

En Estados Unidos, según datos de The Central Brain Tumor Registry of The US (CBTRUS), la incidencia estimada de tumores primarios malignos y no malignos del sistema nervioso central (SNC) es de 5,4 casos por 100.000 habitantes al año en chicos y adolescentes menores de 19 años.<sup>6</sup> La supervivencia a 5 años es del 66%, resultando que 26000 chicos viven con un tumor en SNC en EEUU.

En nuestro país, según datos del Registro Oncológico Hospitalario Argentino (ROHA)<sup>7</sup> obtenidos entre 2000-2008, también es la segunda causa de neoplasia maligna en menores de 15 años, luego de las causas hematológicas y la primera de órganos sólidos, correspondiendo al 18,5% del total. La incidencia de tumores pediátricos es de 2,3 por cada 100.000 niños menores de 15 años a nivel federal, encontrando una gran asimetría al discriminar por provincias: la Ciudad Autónoma de Buenos Aires es la zona de mayor incidencia con 3,4 cada 100.000 niños, que corresponde al 20% de los tumores pediátricos y las provincias con menor incidencia son Formosa con 1,42/100.000 (11%) y La Rioja con 1,47/100.000 (15,7%).

## Definición del problema

Los niños con diagnóstico de tumores del SNC tienen una supervivencia a los 36 meses del 46%, siendo los menores de 1 año los que tienen peor pronóstico con una supervivencia del 38%. De acuerdo a los datos reportados por el ROHA existen diferencias regionales significativas en cuanto a la supervivencia de los niños con cáncer a lo largo del país.<sup>8</sup> Esta situación puede deberse a la centralización de los recursos humanos y tecnológicos específicos y a la gran extensión y diversidad territorial. En el siguiente gráfico se evidencia la supervivencia a 36 meses de pacientes con tumores del SNC estratificada por región geográfica de residencia.



Es necesario entonces, la adecuación de políticas sanitarias y sociales básicas sumado a políticas públicas específicas que garanticen un acceso equitativo de todos los niños al sistema de salud primario como a centros especializados, donde puedan recibir un tratamiento de calidad.

Actualmente en Argentina contamos con 37 centros públicos registrados que atienden patología oncológica infantil y se encuentran distribuidos en 18 de las 23 provincias. Cuatro de estos centros atienden el 60% de los pacientes de todo el país.



Como ya se ha mencionado, la patología oncológica infantil es un conjunto de enfermedades de baja frecuencia, pero con alta morbimortalidad, que requiere estrategias diagnósticas y terapéuticas de gran especificidad. Para esto es necesario el óptimo funcionamiento de una red nacional entre centros de primer nivel de salud y centros especializados, así como entre estos últimos entre sí para poder lograr un aumento en la supervivencia de los pacientes y en su calidad de vida, con mayor aprovechamiento de los recursos humanos y tecnológicos disponibles.

El número de pacientes por centro es un indicador de calidad, dado que garantiza la experiencia del médico o equipo tratante lo que se trasluce como mejores resultados terapéuticos.

Es necesario contar en nuestro país con definiciones de tratamiento estándar en el manejo de las patologías tumorales, la elaboración de recomendaciones basadas en la mejor evidencia permiten una planificación más eficiente de los procedimientos en las enfermedades de mayor impacto. Con este fin la Coordinación General en conjunto con el área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INC analiza la pregunta si en pacientes pediátricos el volumen de pacientes y/o la resección completa impacta en la supervivencia. Las recomendaciones del INC se enfocan principalmente a resolver preguntas médicas en el manejo de patologías que requieran prácticas de alta complejidad y/o asociadas a elevada morbilidad y mortalidad.

Una Tecnología Sanitaria se define como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, incluyendo a sus sistemas organizativos y de soporte. En nuestro caso particular, dentro del Instituto Nacional del Cáncer, nos abocamos a medicamentos y prácticas médicas de alta complejidad.

La Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) consiste en el proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo además en cuenta su impacto económico y social, pero fundamentalmente adaptándolo al contexto local. Se constituye en un puente entre el conocimiento científico y el proceso de toma de decisiones. Es una herramienta clave para orientar la toma de decisiones de manera racional, basada en métodos científicos. Se realizan valoraciones objetivas de los impactos sanitario, social, ético, organizativo y económico de las técnicas y procedimientos de uso médico-sanitario, que contribuyan a sustentar sobre bases científicas las decisiones de autoridades. Se promueve que la introducción, adopción, difusión y utilización de las tecnologías en salud se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia y de contexto demostrados científicamente.

Hemos definido procedimientos estandarizados para la elaboración de los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el formato de Guías de Práctica Clínica. Nuestro propósito es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y con el consenso de expertos en el área en cuestión, las cuales se desarrollan mediante un proceso sistemático. El procedimiento de cómo se arriban a las conclusiones es transparente y claro. Es material de consulta, no implica obligación, es una herramienta de referencia para los profesionales de la salud que permite orientar tanto las prácticas asistenciales involucradas con la atención de los pacientes como acompañar en ámbitos de decisión la planificación de políticas públicas.

## Revisión Bibliográfica

### Metodología

Pregunta PICO: En pacientes pediátricos la neurocirugía en centros de alto volumen versus centros de bajo volumen impacta en la sobrevida de estos pacientes, además de la resección total versus la resección parcial.

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones limitada a los idiomas inglés y español. Los tipos de estudios buscados fueron: ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed clinical queries, LILACS, The Cochrane library y búsquedas manuales en buscadores genéricos tipo google. La búsqueda en PubMed se realizó el 12/06/2015 y tuvo como límite temporal el 01/01/1999, se utilizaron los siguientes términos MESH: "Child"[Mesh] AND "Brain Neoplasms"[Mesh] AND "Treatment Outcome"[Mesh]. Dos revisores independientes llevaron a cabo la primera selección de artículos. Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta para efectuar dicha selección fueron los siguientes:

- Artículos en inglés o español
- Fecha de publicación entre el 01/01/1999 y el 12/06/2015.
- Niños y adolescentes con tumores malignos del SNC
- Terapia primaria quirúrgica del tumor del SNC con resección total y/o resección parcial con o sin radioterapia
- Sobrevida con el tratamiento
- Volumen de pacientes (Hace referencia a la cantidad de pacientes tratados anualmente en un centro oncológico)
- Estudios con descripción del diseño y método
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de prácticas clínicas, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados
- Artículos con reporte de efectividad, costo efectividad o seguridad para la comparación de interés

Criterios de exclusión:

- Otro idioma que inglés o español
- Estudios en animales o in vitro
- Otra patología diferente al cáncer de SNC
- Otras intervenciones que la objeto de revisión (de interés para este documento: terapia primaria con cirugía con o sin radioterapia), exclusión estudios de quimioterapia sola.

De 1758 artículos se realizó una primera selección a través de abstracts para revisar si cumplían con los criterios de inclusión, se escogieron 7 y se descartaron 1751 a través de la lectura del título del trabajo o el abstract. Aquellos artículos relacionados con uno o más de los ejes arriba mencionados fueron incluidos para una revisión de texto completo. Se analizó la calidad a través de Jadad para ECA, SIGN para revisiones sistemáticas, metanálisis y AGREE para las guías de práctica clínica. Se incluyeron 6 artículos que fueron seleccionados mediante búsqueda manual.

La búsqueda en la Biblioteca Cochrane plus se realizó a través del portal BVS con los siguientes términos:

“child AND brain neoplasm AND treatment outcome”.

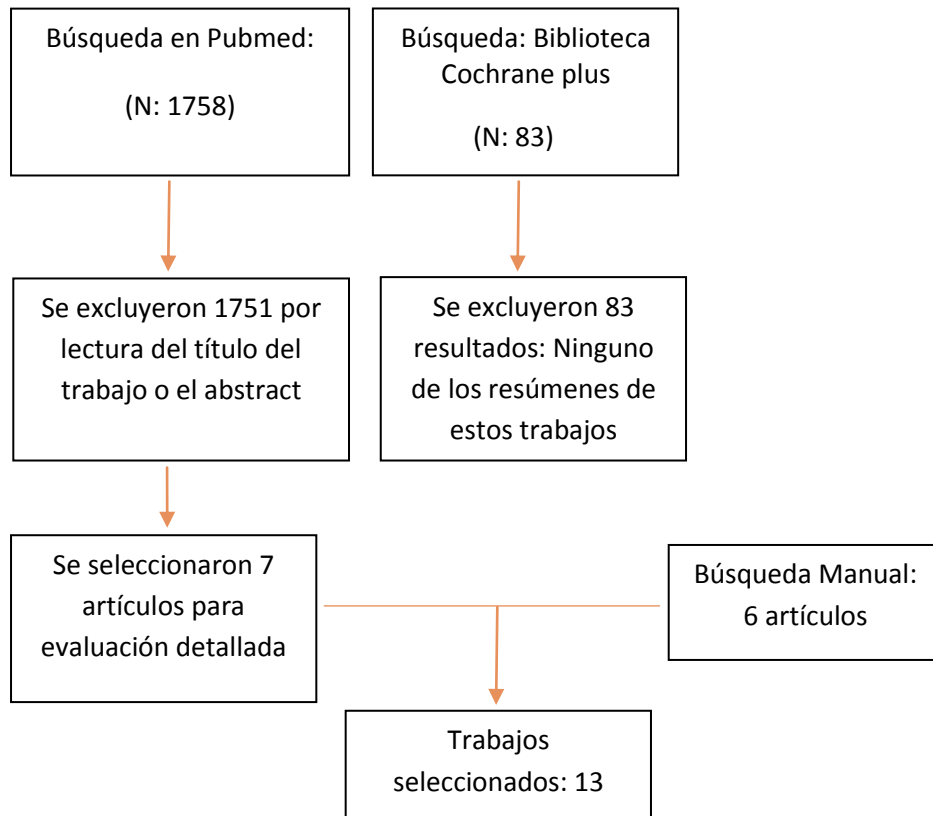
Se obtuvieron 83 resultados: 58 revisiones sistemáticas de Cochrane, 50 fueron revisiones completas y 8 protocolos. En la búsqueda se obtuvieron 21 registros de ensayos controlados y 4 colaboraciones Cochrane. Ninguno de los resúmenes de estos trabajos científicos contenía los ejes temáticos necesarios para incluirlos.

La diversidad en el tipo de estudios incluidos responde a la baja disponibilidad de información para un tema tan específico como el abordado. Dejar de lado revisiones simples y, fundamentalmente, series de casos, representaría una gran merma en el caudal de información a evaluar. Dado el menor nivel de evidencia atribuible a este tipo de estudios, cobra particular importancia la opinión de los expertos convocados para la elaboración de las recomendaciones.

Estrategia de búsqueda bibliográfica.Sinopsis.

El proceso de búsqueda y selección de artículos se llevó a cabo desde el 18/05/2015 hasta el 12/06/2015. Se seleccionaron 7 artículos que cumplían con los criterios mencionados para el análisis y extracción de datos y 6 artículos se escogieron por búsqueda manual.

Análisis de la evidencia:



| ESTUDIOS DE COHORTE   |  |  |   |   |   |   |
|---|--|--|---|---|---|---|
| Referencia  | Diseño   | Punto Final  | Periodo   | Ramas   | Resultados  | SIGN  |
| <p><b>Albright et al<sup>9</sup></b></p> <p>Correlation of Neurosurgical Subspecialization with Outcomes in Children with Malignant Brain Tumors.</p> <p>Neurosurgery 2000</p>  | <p><b>N:</b> 732</p> <p><b>Población:</b> 485 niños con meduloblastoma y tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)- 247 niños con glioma maligno</p> <p><b>Diseño:</b> estudio de cohorte retrospectivo de 3 estudios.</p> <p>1) CCG 921: estudio randomizado que compara lomustina y vincristina vs protocolo de "8 drogas en 1 día" luego de resección primaria en niños con meduloblastoma de alto grado y PNET</p> <p>2) CCG 923: evalúa si la disminución de la dosis de radioterapia a nivel cráneo espinal en niños con meduloblastoma de bajo grado altera la recaída a nivel espinal.</p> <p>3) CCG 942: compara supervivencia con radioterapia asociado a lomustina y vincristina vs radioterapia con régimen de "8 drogas en 1 día" en niños con gliomas de alto grado.</p> | <p><b>Primario:</b> proporción de cirugías según tipo de neurocirujano con</p> <p>1)resección total o &gt;90%</p> <p>2) &lt; 1.5 cc de tumor residual</p> <p>3)complicaciones postoperatorias neurológicas y no neurológicas</p> | <p>CCG 921: 1986-1992</p> <p>CCG 923: 1986-1990</p> <p>CCG 942: 1985-1992</p> | <p>Se clasifica a los neurocirujanos (n=269) como general (NCG) (n=213), pediátrico (NCP) (n=29) o miembro de la Sociedad Americana de Neurocirugía Pediátrica (ASPN) (n=27).</p> | <p>La media de cirugías realizadas por cada cirujano fue 1.8 para los NCG, 4.9 NCP y 7.6 miembros de ASPN.</p> <p>La resección total del tumor o &gt;90% fue lograda en el 74% de los PNET y en 39% de niños con glioma malignos, sin relación con el tamaño o extensión del tumor ni con el tamaño del tumor residual.</p> <p>El porcentaje de gliomas resecados con &gt; 90% fue 33% para NCG, 42% para NCP y 48% para miembros de ASPN y el porcentaje en meduloblastoma/ PNET fue 70% para NCG, 78% NCP y 80% miembros de ASPN (diferencia global p=0.08- diferencia entre NCG y NCP p=0.025 sin diferencia significativa entre NCP y ASPN p=0.94).</p> <p>El tumor residual fue &lt;1.5 cc en 65%, 72% y 74% respectivamente (diferencia entre NCG y NCP fue significativa p=0.04 pero no significativa entre NDP y ASPN p=0.85).</p> <p>El porcentaje de cirugías sin complicaciones neurológicas fue 77.5% para NCG, 68% para NCP (p= 0.72 entre estos dos subgrupos) y 82.3% para miembros de ASPN (diferencia significativa entre estos y NCP p=0.03) el porcentaje de cirugías sin complicaciones no-neurológicas fue 75%, 73% y 80% respectivamente sin diferencia estadísticamente significativa.</p> | <p>-Minimiza el riesgo de sesgo o confundidores en forma aceptable.</p> <p>-no se puede aseverar una clara evidencia en asociación entre la exposición y los resultados.</p> <p>-los resultados son aplicables a un grupo similar al del estudio.</p> |
| <p><b>Bucci et al<sup>10</sup></b></p> <p>Near complete surgical resection predicts a favorable outcome in pediatric patients with Non-brainstem, malignant gliomas: results from a single center in the magnetic resonance imaging era.</p> <p>Cancer 2004</p> | <p><b>N:</b>39</p> <p><b>Población:</b> niños y adolescentes &lt; 18 años, excepto uno con 20 años, con gliomas malignos (puros) no de tronco encefálico.</p> <p>Todos fueron a cirugía en The Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) y luego recibieron radioterapia en el hospital universitario de Pennsylvania. Se les realizó una resonancia magnética prequirúrgica y otra 72 hs post procedimientos. La cirugía fue realizada por un neurocirujano. La resección total macroscópica (RTM) se define como</p>  | <p><b>Primario:</b> Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG)</p>  | <p>Febrero 1989- diciembre 2000</p>   | <p>Resección total macroscópica vs resección subtotal</p>   | <p>La RTM fue lograda en 12 pacientes (40%) y la parcial en 18, el resto fue tan solo una biopsia.</p> <p>El seguimiento de 14 sobrevivientes fue de 47.6 meses (rango 10.6-125.1 meses).</p> <p>Para el total de la población SLP 12.2 meses (SLP a 2 años 38.3% y a 5 años 26.3%) y SG 21.3 meses (SG a 2 y 5 años 46.8 y 35.3% respectivamente)</p> <p>En el análisis de subgrupo, la RTM presentó impacto en SG siendo ésta de 14.1 meses para los pacientes con resección incompleta y 122.2 meses para RTM (p&lt;0.005 – HR 6.31 IC 95% 1.78-22.3).</p> <p>Tanto el grado histológico como la localización periférica y el tamaño &lt; 6 cm muestran tendencia a beneficio en SG</p>  | <p>-Minimiza el riesgo de sesgo o confundidores en forma aceptable.</p> <p>-no se puede aseverar una clara evidencia en asociación entre la exposición y los resultados.</p> <p>-los resultados son aplicables a un grupo similar al</p>              |

|  |   |   |           |  |  |   |
|--|---|---|-----------|--|--|---|
|  | resección > 90% del volumen tumoral y la resección parcial entre 25-90% del mismo<br>37 de los 39 pacientes recibieron además de la RT, quimioterapia.<br><br><b>Diseño:</b> estudio de cohorte retrospectivo, monoinstitucional  |   |           |  | (no estadísticamente significativa), sin embargo estos últimos dos factores se asocian a mayor posibilidad de RTM.<br>En el análisis univariado, el factor pronóstico más importante en SG fue la cirugía ( $p=0.01$ ). La ausencia de síntomas visuales fue un factor predictivo en SG ( $p=0.03$ HR 3.33- IC 95% 1.1-10.1).  | del estudio.  |
| <b>Smith et al<sup>11</sup>.</b><br><br>Craniotomy for resection of pediatric brain tumors in The United States, 1988 to 2000: Effects of provider caseloads and progressive centralization of care.<br><br><i>Neurosurgery</i> 2004 | <b>N:</b> 4712 (329 hospitales, 480 cirujanos; en ambos casos con diferentes volúmenes de pacientes)<br><b>Población:</b> niños y adolescentes < 18 años a quienes se le realizó craneotomía como tratamiento de un tumor de SNC, ingresados en la base de datos del Nationwide Inpatient Sample (NIS)<br><b>Diseño:</b> retrospectivo, corte transversal y estudio de cohorte longitudinal de 329 hospitales | <b>Primario:</b> evaluar la relación en la resección de tumores entre volumen de pacientes y eventos adversos y mortalidad<br><b>Secundario:</b> Duración de la hospitalización y altas a instituciones (no al hogar) | 1988-2000 | Niños operados en centros de AVP vs BVP y por cirujanos de AVP vs BVP  | Bajo volumen pacientes por centro: 1 a 4 pac/año<br>Alto vol pac por centro: más de 21<br>Bajo vol pac por cirujano: hasta 2<br>Alto vol pac por cirujano: más de 15<br>La mortalidad intra hospitalaria fue de 1.6% y disminuyó del 2.7% (entre 1988-1990) a 1.2% (1997-2000).<br>La tasa de mortalidad fue significativamente menor en hospitales de alto volumen respecto a los de bajo (OR 0.52 para centro de volumen 10 veces mayor, 95% IC 0.28–0.94; $p=0.03$ ).<br>La mortalidad fue 2.3% en los hospitales BVP comparado a 1.4% en los centros AVP<br>Hubo tendencia a menor tasa de mortalidad en el post operatorio en los centros de alto volumen ( $p=0.16$ ).<br>La mortalidad fue más baja para cirujanos de CAV, 1.4% vs 1.9% (OR, 0.60; 95% CI, 0.29–1.24; $P=0.16$ ) pero sin significación estadística.<br>La tasa de eventos adversos al alta: fue más baja en hospitales de alto volumen que en los de bajo (6,3% vs. 10,7%, OR 0,52; IC95% 0,39–0,71; $P=0,001$ ); también fue más baja para cirujanos de alto volumen que en los de bajo volumen (7,7% vs 11,4% (OR 0,70; IC95% 0,50–0,98; $P=0,04$ ). | -Minimiza el riesgo de sesgo o confundidores en forma aceptable.<br>- impresiona una clara evidencia de asociación entre la exposición y los resultados.<br>-los resultados son aplicables a un grupo similar al del estudio. |
| <b>Qddoumi et al<sup>12</sup>.</b><br><br>Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: A review of 6212 cases from The Surveillance, Epidemiology And End Results (SEER) database<br><br><i>Cancer</i> . 2009               | <b>N:</b> 6212<br><b>Población:</b> niños y adolescentes < 20 años con diagnóstico de glioma.<br><b>Diseño:</b> estudio retrospectivo longitudinal de la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).   | <b>Primario:</b> Análisis de sobrevida, características clínicas y los factores pronósticos de los gliomas  | 1973-2005 | según 4 categorías etarias: < 1 año, 1-3 años, 3-5 años y > 5 años, según localización, grado histológicos y extensión de la cirugía | De la población total 3.9% eran < 1 año, 10% tenían entre 1-3 años, 12% entre 3-5 y 74% entre 5-20 años. El tipo histológico más frecuente fue el astrocitoma (75%), El oligodendroglioma sólo en el 5.1%, variando su incidencia según la edad (<2% en el grupo más joven).<br>41% de los gliomas se localizaron en cerebro y entre 22-32% en cerebelo.<br>En el primer año el cerebro y el tronco fueron los sitios más frecuentes, luego de esta edad   | Minimiza el riesgo de sesgo o confundidores en forma aceptable.<br>- impresiona una clara evidencia de asociación entre la exposición y los   |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | <p>el cerebelo fue más prominente.<br/>                 77% fueron de bajo grado (grado I-II). En el grupo &lt; 1 año, 36% eran grado I, 31% grado II, 14% grado III y 19% IV. Por el contrario, más de la mitad fueron grado I entre 1-3 años y entre 3 y 5 y levemente menor en el grupo de mayor edad. El grado tumoral fue el factor pronóstico independiente más importante en todas las edades, excepto en los más pequeños donde el tipo de resección fue más significativo. Cualquier cirugía que no fuese resección total macroscópica, fue un factor pronóstico adverso (HR 2.18; IC 95%, 1.78-2.67).</p> <p>La edad &lt; a 3 años fue predictor de menor sobrevida en pacientes con glioma de bajo grado.</p> <p>Los menores de 1 año recibieron menos radioterapia, solamente el 12% (p&lt;0.0001) en comparación al 42% de los &gt; 5 años. Además, los más pequeños tuvieron menos resección total macroscópica: 12% vs 22-24% en más grandes (p&lt; 0.0001) y 14 vs 45% de RTM en cerebelo respectivamente.</p> <p>La SG a 5 años fue del 71% +/- 0.62% p5 y a 10 años de 68% +/- 0.67%.</p> <p>En el análisis univariado, los siguientes fueron factores pronósticos adversos estadísticamente significativos: tumor de alto grado (el grado tumoral fue el mejor predictor de sobrevida), edad &lt; 1 año, localizado en tronco encefálico, la ausencia de tratamiento quirúrgico y subtipo histológico mixto o inespecífico (sobrevida a 5 años del 73% +/- 3.6% para histologías definidas vs 40% +/- 1.6% para inespecíficas; p&lt;0.001).</p> <p>En el análisis multivariado los factores pronósticos adversos independiente (p&lt;0.05) fueron: edad &lt; 1 año (HR 1.96; IC 95% 1.49-2.59), otra cirugía que no fuese resección total macroscópica (HR 2.18; IC 95% 1.19-2.18), otra histología diferente a astrocitoma (HR 1.42; IC 95% 1.19-1.67), radioterapia (HR 1.92; IC 95% 1.67-2.20), localizado en tronco encefálico (HR 1.6; IC 95% 1.62-2.19) y tumor de alto grado (HR 6.13; IC 95% 5.3-</p> | <p>resultados.<br/>                 -los resultados son aplicables a un grupo similar al del estudio</p> |
|--|--|--|--|--|--|--|

|  |   |   |  |   |   |   |
|--|---|---|--|---|---|---|
|  |   |   |  |   | 6.98).<br>Al dividir en 3 períodos de tiempo, la sobrevida a 5 años fue del 63% +/- 1.3% entre 1973- 1985 (n= 1359, 22%), de 72% +/- 1.1% entre 1986- 1995 (n= 1617, 26%) y 75% +/- 0.9% entre 1996-2005 (n=3236, 52%). A su vez, el uso de radioterapia disminuyó de un 64% en el primero período a un 25% en el último.   |   |
| <b>Nervoot et al<sup>13</sup>.</b><br><br>Surgical morbidity and mortality of pediatric brain tumors: a single center audit<br><br><i>Childs Nerv Syst 2010</i>  | <b>N:</b> 121<br><b>Población:</b> niños entre 0 y 18 años con tumor de SNC, a los cuales se les realizó cirugía. 14 fueron a una 2º cirugía y 2 a una 3º. Total de 137 cirugías. El objetivo era la resección máxima posible y esto fue determinado por imágenes posteriores (RMN o TC) o de no ser posible, por el reporte del cirujano.<br><b>Diseño:</b> estudio descriptivo longitudinal, monocéntrico | <b>Primario:</b> morbilidad y mortalidad en pacientes operados por tumor SNC<br><br>Evaluación de calidad interna   | Enero 1999- agosto 2007                        |   | 66% resecciones totales, 26% subtotales y 8% parciales. La morbilidad fue del 69% luego de 1º cirugía, 50% en la 2º y 1 de 2 en la 3º. Tasa de morbilidad es comparable con otras publicaciones de casos. Mortalidad fue del 0.8% (similar a bajas tasas reportadas en centros de alto volumen). La sobrevida está estrechamente relacionada con el tipo de tumor según la clasificación de la OMS ( $p<0.001$ ) y con el grado de resección del tumor ( $p=0.016$ )  | No aplica   |
| <b>Muller et al<sup>14</sup>.</b><br><br>Analyses of Treatment Variables for Patients with Childhood Craniopharyngioma – Results of the Multicenter Prospective Trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after Three Years of Follow-Up<br><br>Hormone Research in Paediatrics 2010 | <b>N:</b> 117<br><b>Población:</b> niños con craneofaringioma<br><b>Diseño:</b> prospectivo de cohorte, multicéntrico   | <b>Primario:</b> sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE) en relación al tratamiento con hormona de crecimiento, radioterapia, extensión de la resección, sexo y edad | 2001-2006                                      | Resección completa vs incompleta                    | La resección completa (RC) fue lograda en el 42%, mientras que el 58% obtuvo resección incompleta (RI). La SG a 3 años es 0.97 y SLE 0.46. Hay alta tasa de recurrencia luego de una RC (n=47- SLE a 3 años 0.64; 95% CI 0.47-0.81) y alta tasa de progresión luego de RI (n=64- SLE a 3 años 0.31; 95% CI 0.18-0.43). La extensión de la resección y la radioterapia son factores pronósticos independientes. El riesgo de un evento disminuye un 80% con RC en relación a RI (HR = 0.20; 95% CI 0.10- 0.39, $p<0.001$ ). Los pacientes irradiados tienen 88% menos de riesgo de recurrencia/progresión que los no irradiados (HR=0.12; 95% CI 0.03- 0.49, $p<0.001$ ). El tratamiento con hormona de crecimiento no tuvo impacto en SLE. El impacto en la edad del diagnóstico no fue estadísticamente significativo ( $p=0.065$ ), con tendencia a menor SLE en pacientes más jóvenes. | -Minimiza el riesgo de sesgo o confundidos en forma aceptable.<br>- impresiona una clara evidencia de asociación entre la exposición y los resultados.<br>-los resultados son aplicables a un grupo similar al del estudio. |
| <b>Wisoff et al<sup>15</sup>.</b><br><br>Primary Neurosurgery for Pediatric Low-Grade Gliomas: A Prospective Multi-  | <b>N:</b> 518<br><b>Población:</b> niño y adolescentes < 22 años con glioma de bajo grado tratados con cirugía, seguido de  | <b>Primario:</b> sobrevida global, sobrevida libre de progresión y sobrevida luego  | Inclusión 1991-1996. Seguimiento hasta octubre | -Pacientes con resección total macroscópica vs enf. | En el análisis univariado, el tipo histológico, la extensión de la enfermedad residual y la localización son factores pronóstico, impactando tanto en SG como SLP.  | -Minimiza el riesgo de sesgo o confundidos en forma   |

|   |  |   |                  |   |   |  |
|---|--|---|------------------|---|---|--|
| <p>Institutional Study From the Children's Oncology Group<br/><br/>Neurosurgery 2011</p>  | <p>observación. Se evaluó la localización y la extensión de la resección (por anatomía patológica, imágenes y reporte del neurocirujano que lo operó). Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido radioterapia adyuvante sin enfermedad residual, en quienes la anatomía patológica no fue confirmada, quienes no tenían imágenes o por localización en tronco o nervio óptico. A la progresión podían tratarse con cirugía nuevamente, RT o QT o combinación de ellos.<br/><b>Diseño:</b> estudio prospectivo de cohorte, multicéntrico</p> | <p>de la progresión.</p>  | <p>2005</p>      | <p>residual &lt;1.5cc vs enf. Residual &gt; 1.5 cc</p>                            | <p>SLP:<br/>La mayor diferencia se observa entre pacientes sin enfermedad residual (n=332 o 64%) y con enfermedad microscópica o &lt; 1.5cc (n=104) (<math>p&lt;0.001</math>). la diferencia entre enfermedad residual microscópica y macroscópica o &gt;1.5 cc (n=82) fue mínima (<math>p=0.061</math>).<br/>SG a 8 años:<br/>Sin enfermedad residual: 99% +/- 0.8%<br/>Enfermedad &lt;1.5 cc: 95% +/- 2.4%<br/>Enfermedad &gt; 1.5 cc: 90% +/- 3.7%<br/><math>P_{global}= 0.0005</math>; <math>p= 0.0002</math> sin enfermedad residual vs enfermedad residual y <math>p=0.44</math> para &lt;1.5 cc vs &gt; 1.5 cc)<br/>En el análisis multivariado, es el único factor altamente predictivo de SLP, con falta de beneficio significativo en SG.</p>   | <p>aceptable.<br/>-no se puede aseverar una clara evidencia en asociación entre la exposición y los resultados.<br/>-los resultados son aplicables a un grupo similar al del estudio.</p>  |
| <p><b>Solheim et al<sup>16</sup>.</b><br/><br/>The impact of provider surgical volumes on survival in children with primary tumors of the central nervous system—a population-based study<br/><br/><i>Acta Neurochir 2011</i></p> | <p><b>N: 816</b><br/><br/><b>Población:</b> niños y adolescentes &lt; 16 años con tumor de SNC (confirmado histológicamente) ingresados a la base de datos del Norwegian Cancer Registry<br/><br/><b>Diseño:</b>cohorte retrospectivo, longitudinal</p>  | <p><b>Primario:</b><br/>Evaluar la sobrevida en pacientes pediátricos con tumores de SNC según el volumen de la región de salud donde vive.</p>         | <p>1988-2008</p> | <p>Niños tratados en regiones de alto volumen de pacientes vs de bajo volumen</p> | <p>No hubo diferencias significativas en sobrevida entre aquellos que viven en regiones con alto volumen de pacientes y los que no (<math>p=0.95</math> cuando se analiza por zona geográfica donde viven y <math>p=0.58</math> cuando se analiza por región de salud donde fue operado)<br/>En el análisis de subgrupo, los tumores de alto grado tampoco tuvieron diferencia estadísticamente significativa <math>p=0.17</math> según región de residencia, pero <math>p=0.43</math> por centro de salud donde se realizó la cirugía.<br/>Sorpresivamente, en el subgrupo de meduloblastoma/PNET la sobrevida fue mejor en quienes viven en regiones de bajo volumen, <math>p=0.042</math> y <math>0.023</math> respectivamente. La SG a 5 años fue 65% +/- 6% en región de bajo volumen vs 42% +/- 7% en la de alto. En estos, la edad &lt; a 4 años fue un factor de riesgo independiente para menor sobrevida, <math>p=0.001</math> HR 2.53, IC 95% 1.49-4.3</p> | <p>-Minimiza el riesgo de sesgo o confundidores en forma aceptable.<br/>-no se puede aseverar una clara evidencia en asociación entre la exposición y los resultados.<br/>-los resultados son aplicables a un grupo similar al del estudio</p> |
| <p><b>Lassen et al<sup>17</sup>.</b><br/><br/>Surgical Mortality and Selected complications in 273 Consecutive Craniotomies for Intracranial Tumors in Pediatric Patients<br/><br/><i>Neurosurgery 2012</i></p>                   | <p><b>N:</b> 273 craneotomías en 211 pacientes<br/><b>Población:</b> niños y adolescentes &lt; 18 años (mediana de edad 8.5 años) que fueron a craneotomía por tumor SNC en un centro con 40-50 cirugías por año. Se excluyeron aquellos a los que se le realizó</p>   | <p><b>Primario:</b><br/>evaluar mortalidad a 30 días, complicaciones posoperatorias y morbilidad neurológica luego de una craneotomía por tumor SNC</p> | <p>2003-2009</p> |   | <p>Seguimiento de 30 meses. La resección total se obtuvo en 47.6% y la subtotal en 27.5%. La mortalidad a 30 días fue 0.4% (n=1)<br/>La tasa de complicaciones fue: Hemorragia intracerebral 0.4%, hematoma subdural crónico 1.1%, meningitis 1.8%, infarto cerebral 1.5% y pérdida de LCR 7.3%.</p>  | <p>No aplica</p>   |



|   | <p>biopsia esterotáctica solamente.</p> <p><b>Diseño:</b> estudio monoinstitucional retrospectivo descriptivo longitudinal, de la morbilidad sin análisis de calidad de vida.</p>  |   |           |  | <p>Las tasas de déficit neurológico: sin cambio o con mejoría un 87.2 %, nuevos déficits leves o moderados 9,5 % y déficit severos nuevos 2.9%.</p> <p>La morbilidad neurológica fue más común en tumores infratentoriales que supratentoriales (21,5 vs 9,3%) (odds ratio 2.84; IC95% 1,37-5,90; <math>p=0,01</math>). Otro factor de riesgo fue la hidrocefalia preoperatoria (odds ratio, 4.24; IC95% 2,02-8,91; <math>p=0,001</math>)</p> |   |
|---|--|---|-----------|--|---|---|
| REVISIÓN SISTEMÁTICA  |  |   |           |  |   |   |
| Referencia  | Metodología (SIGN)   | Puntos finales  | Periodo   | Ramas  | Resultados  | SIGN  |
| <p><b>Knops et al<sup>18</sup></b>.</p> <p>The volumen effect in paediatric oncology: a systematic review.</p> <p><i>Annals of oncology</i> 2013</p>                                  | <p>Se incluyeron 14 estudios.</p> <p>El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida.</p> <p>Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.</p> <p>Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.</p> <p>Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.</p> <p>Se listan los estudios incluidos y excluidos.</p> <p>Se proporcionan las características de los estudios incluidos.</p> <p>La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada.</p> <p>La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente.</p> <p>Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. de publicación.</p> <p>Los conflictos de intereses fueron declarados.</p> | <p>Impacto en la mortalidad en niños con tumores de SNC según el volumen del centro donde son tratados.</p>   | 1966-2010 | Niños tratados en centros de alto volumen de pacientes vs centros de bajo volumen  | <p>Menor tasa de mortalidad en niños con tumores SNC tratados en centros de alto volumen en relación a los de bajo volumen, particularmente en niños &lt; de 2 años.</p> <p>Niños con meduloblastoma, PNET y gliomas de alto grado tienen mejor sobrevida y resección tumoral cuando son tratados en centros de alto volumen de casos.</p>  | alta  |
| <p><b>Cage et al<sup>19</sup></b>.</p> <p>A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas</p> <p><i>J Neurosurg Pediatrics</i> 2013</p> | <p>Se incluyeron 182 pacientes de 65 publicaciones, se excluyeron aquellos tratados con quimioterapia.</p> <p>El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida.</p> <p>Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.</p> <p>Los autores describen</p>  | <p>Impacto en la mortalidad y sobrevida libre de progresión en niños &lt; 18 años con ependimomas intracraneales según el tratamiento recibido.</p> | 1969-2010 | Según el tratamiento o recibido:<br>1)resección total macroscópica (RTM)<br>2)RTM + radioterapia externa (EBRT)<br>3)resección subtotal (RS) | <p>El 30.8% de los pacientes fue tratado con RTM solamente, siendo este el grupo más grande y quien además presentó mejor SG (16.1 años), seguidos de RTM + EBRT y luego RS + EBRT.</p> <p>Al estratificarlo por grado tumoral, los grado II de la OMS presentaron mejor SG luego de la RTM + EBRT (21 años). Los pacientes con tumores grado III de la OMS presentaron mejor SG luego de la RS + EBRT (30</p>                                | <p>Baja calidad.</p> <p>No especifica si al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.</p> <p>No se listan</p> |

|  |   |   |  |   |   |   |
|--|---|---|--|---|---|---|
|  | <p>claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales de publicación. Los conflictos de intereses fueron declarados.</p>  |   |  | <p>4)RS + EBRT<br/>5) radiocirugía.</p>   | <p>años). En cuanto a la SLP, fue mayor (12.7 años) en quienes fueron a RTM. Los tumores infratentoriales (31%) tuvieron mejores resultados que los supratentoriales (69%), y mayor SLP con RS + EBRT u otros tratamientos menos agresivos como RS o radiocirugía. En contraste los supratentoriales, presentaron mejor SLP con los tratamientos más agresivos: RTM o RTM + EBRT.</p>   | <p>los estudios incluidos y excluidos La calidad científica de los estudios incluidos no fue evaluada y documentada. La calidad científica de los estudios incluidos no se evaluó adecuadamente</p>   |
| <p><b>Clark et al<sup>20</sup>.</b><br/>A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma<br/><i>Childs Nerv Syst 2013</i></p> | <p>Se incluyeron 109 estudios. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales de publicación.</p> | <p>Evaluar la SLP en pacientes pediátricos con craneofaringioma</p> |  | <p>Resección total macroscópica (RTM), resección subtotal (RS) con y sin radioterapia (RT) y biopsia.</p> | <p>Se incluyeron 109 estudios, con un total de 531 pacientes. Los datos de recurrencia se obtuvieron sólo en 377 pacientes. No hubo diferencia estadísticamente significativa a 1 ni a 5 años en los grupos a los que se le realizó RTM o RS combinada con RT (p=0.76- SLP 1a. 89 vs 84% y a 5 a. 77 vs 73% respectivamente). El grupo de RTM presentó mayor tasa de complicaciones, como diabetes insípida. La SLP para RS sola fue de 76% al año 43% a los 5 años con diferencia estadísticamente significativa respecto a RS + RT (p= 0.003). La biopsia seguida de quimioterapia intra-quistica no tuvo diferencias estadísticamente significativas con RS + RT (p=0.31).</p> | <p>Calidad baja<br/>No especifica si al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. No se listan los estudios incluidos y excluidos. La calidad científica de los estudios incluidos no fue evaluada y documentada. La calidad científica de los estudios incluidos no se evaluó adecuadamente. Los conflictos de intereses no fueron declarados.</p> |

Guías de práctica clínica

| GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA   |  |                            |
|---|--|----------------------------|
| Referencia  | Recomendaciones  | AGREE                      |
| <p>Wilne et al<sup>21</sup>.</p> <p>The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour</p> <p>Arch Dis Child 2010</p> | <p>Consulta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preguntar a padres y/o cuidadores sobre sus inquietudes</li> <li>• Si un padre / cuidador expresa preocupaciones acerca de un tumor cerebral, esto debe ser revisado cuidadosamente. Si es poco probable, las razones deben ser explicados y las revisiones hechas en un plazo de 4 semanas.</li> <li>• Si el paciente, padre / cuidador y el profesional de la salud no dominan la misma lengua, debe participar un intérprete.</li> <li>• El bajo nivel social cultural de los padres y la falta de familiaridad con el sistema de salud del Reino Unido puede estar asociado con el retraso diagnóstico.</li> </ul> <p>Derivación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ante la sospecha de un posible tumor cerebral debe discutirse el caso con un profesional del segundo nivel de salud el mismo día</li> <li>• Un niño derivado desde la atención primaria con diagnóstico diferencial de lesión ocupante de espacio debe ser visto dentro las 2 semanas.</li> </ul> <p>Imágenes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un niño en quien se requiere una imágenes del SNC para excluir un tumor cerebral (diagnóstico potencial, pero baja sospecha) debe ser realizada dentro de 4 semanas.</li> <li>• La RM es de elección para un tumor cerebral.</li> <li>• Si la RM no está disponible, realizar TC con contraste.</li> <li>• Las imágenes deben ser evaluadas por un especialista con experiencia y formación en RM y la TC de SNC en niños.</li> <li>• La necesidad de sedar o anestesiarse a un niño para la realización de la imagen no debe retrasarlas más de 1 semana.</li> </ul> <p>Devolución:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes y sus familias deben recibir los resultados de las imágenes del SNC dentro de la semana de realizadas.</li> </ul> <p>Factores predisponentes:</p> <p>Las siguientes causas se asocian con un mayor riesgo de tumores cerebrales en la infancia, por lo que debe alertar a su estudio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes personales o familiares de un tumor cerebral, leucemia, sarcoma o cáncer de mama a edades tempranas.</li> <li>• Radioterapia previa en SNC</li> <li>• Neurofibromatosis 1 y 2</li> <li>• Esclerosis tuberosa 1 y 2</li> <li>• Otros síndromes genéticos familiares</li> </ul> <p>Presentación y evaluación de un niño con un probable tumor de cerebro:</p> <p>Los siguientes síntomas y signos están asociados con tumores cerebrales infantiles. Su presencia debe dar sospecha.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor de cabeza</li> <li>• Náuseas y / o vómitos</li> <li>• Síntomas y signos visuales (Disminución de la agudeza visual, disminución de los campos visuales, Movimientos oculares anormales, fondo de ojo anormal).</li> <li>• Síntomas motores (alteración marcha y/ o coordinación, signos de foco motor)</li> <li>• Alteración del crecimiento y del desarrollo (Trastornos de crecimiento, retraso o pubertad precoz)</li> <li>• Cambios en el comportamiento</li> <li>• Diabetes insípida</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Trastornos de la conciencia</li> </ul> <p>Los síntomas y signos pueden presentarse en forma individual o en combinación.</p> <p>Historia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar una historia clínica detallada e interrogar específicamente sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>- síntomas asociados</li> <li>- factores predisponente</li> </ul> </li> </ul> | <p>6<br/>(recomendada)</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>Evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar: visión, sistema Motor, talla y peso, circunferencia de la cabeza en &lt;2 años y estado puberal</li> <li>• Los síntomas iniciales frecuentemente son similares a los de muchas enfermedades comunes de la niñez.</li> <li>• Síntomas suelen ser fluctuantes (su mejoría o resolución no descarta un tumor).</li> <li>• La forma de presentación depende de la edad del niño</li> <li>• Un examen neurológico normal no excluye un tumor.</li> </ul> <p>Signos y síntomas de un niño con un potencial tumor de cerebro:</p> <p><i>Cefalea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar ante dolor nuevo y/o persistente (más de 4 semanas), puede ocurrir en cualquier momento del día o de la noche. Evaluar el comportamiento en niños menores de 4 años o con dificultad en la comunicación, ya que con frecuencia son incapaces de describir el dolor de cabeza. Niños con migraña o cefalea tensional conocida, un cambio en la naturaleza de la misma requiere reevaluación.</li> <li>• Imágenes del SNC (como máximo de 4 semanas) se requieren para: dolores de cabeza persistentes que despiertan a un niño de sueño o que ocurre al despertar, un dolor de cabeza persistente en cualquier momento en un niño menor de 4 años y confusión o desorientación asociado a la cefalea.</li> <li>• El retraso en el diagnóstico se asocia a la falta de reevaluación ante un cambio en las características de la cefalea en un niño con migraña.</li> </ul> <p><i>Náuseas y vómitos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derivación temprana al especialista en un niño con náuseas y / o vómitos persistentes de causa central (más de 2 semanas deben considerarse como persistente.)</li> <li>• Imágenes del SNC (en un plazo máximo de 4 semanas) ante vómitos persistentes al despertar (ya sea en la mañana o luego de una siesta). Nota: Excluir embarazo en casos apropiados.</li> <li>• El retraso en el diagnóstico se asocia con atribuir las náuseas y los vómitos a una causa infecciosa en ausencia de hallazgos que lo corroboren.</li> </ul> <p><i>Trastornos visuales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere un tumor cerebral en un niño que presenta con una anomalía visual persistente (dura más de 2 semanas debe ser considerada como persistente.)</li> <li>• La evaluación visual debe incluir la evaluación de la respuesta pupilar, agudeza, campos visuales en los niños en edad escolar, los movimientos oculares.</li> <li>• Si el profesional no puede realizar una evaluación visual completa, el niño debe ser derivado y reevaluado dentro de las 2 semanas.</li> <li>• Los niños con hallazgos anormales debe ser derivado a un centro especializado (excluyendo trastornos refractarios simples).</li> <li>• Los niños en edad preescolar y aquellos que no cooperan deben ser evaluados por el servicio de oftalmología del hospital.</li> <li>• Un niño con un estrabismo no-paralítico (concomitante) de inicio reciente debe tener una evaluación oftalmológica temprana para descartar las causas subyacentes, incluyendo el SNC.</li> <li>• El retraso en el diagnóstico se asocia a la falta de evaluación completa, a la poca colaboración del niño y a la falla de comunicación entre los profesionales del primer y segundo nivel de salud.</li> <li>• Imagen del SNC (plazo máximo de 4 semanas) se requiere ante la presencia de: Papiledema, atrofia óptica, nistagmus de reciente comienzo, disminución del campo visual, proptosis, estrabismo paralítico.</li> </ul> <p><i>Trastornos motores:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere un tumor cerebral en un niño que presenta un trastorno motor persistente (más de 2 semanas).</li> <li>• Pueden generar un deterioro o cambio en las habilidades motoras (por ejemplo, mayor utilización de la mano o el pie menos hábil), pérdida de habilidades aprendidas.</li> <li>• La evaluación debe incluir la observación del niño sentado y arrastrándose en el caso de lactantes o caminando y corriendo, la coordinación (talón a la punta pie), manipulación de objetos pequeños, la escritura.</li> <li>• La imagen del SNC (en un plazo máximo de 4 semanas) es requerida ante una regresión en las habilidades motoras, signo focal, alteración en la marcha y / o coordinación, parálisis de Bell (parálisis facial) que no mejora dentro de 4 semanas y trastornos para la deglución</li> </ul> |  |
|--|--|--|

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El retraso en el diagnóstico se relaciona a la adjudicación de la ataxia o del trastorno en la marcha a alteraciones del oído medio en el ausencia de hallazgos que lo corroboren y diagnósticos erróneos ante el trastorno de la deglución, como infecciones respiratorias</li> </ul> <p><i>Trastornos del crecimiento y el desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar un tumor cerebral en todo niño que se presenta con dos de los siguientes: Trastornos de crecimiento, retraso en la pubertad, poliuria y polidipsia.</li> <li>• Se requiere una derivación precoz</li> <li>• La diabetes insípida se debe considerar en todo niño que se presente con poliuria y / o diagnóstico enuresis nocturna.</li> <li>• El retraso en el diagnóstico se ha asociado a la interpretación de la falta de crecimiento debido a vómitos de causa gastro- intestinales ausencia de hallazgos corroboran y a la falta de sospecha de diabetes insípida en niños con poliuria y polidipsia.</li> </ul> <p><i>Trastornos del comportamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargo: es el trastorno del comportamiento más común en los tumores cerebrales.</li> <li>• Es importante la evaluación del contexto: un niño con letargo en situaciones en las que normalmente es activo requiere mayor evaluación.</li> </ul> |  |
|--|---|--|

## Conclusiones

Si bien los tumores del SNC son los tumores sólidos más frecuentes en niños, su incidencia es baja. Por lo tanto el diagnóstico temprano y su derivación a centros especializados con alto volumen de pacientes (no hay consenso sobre el punto de corte, muchos estudios lo clasifican como > 50 casos por año), es de suma importancia. No existen estudios prospectivos randomizados que comparen esto por cuestiones éticas. La evidencia se basa mayormente en estudios de cohorte y otros descriptivos.

En el año 2000 Albright y col. publicaron un artículo sobre el beneficio de la neurocirugía llevada a cabo por especialistas pediátricos en niños con tumores del SNC. Su objetivo fue evaluar la proporción de cirugías según tipo de neurocirujano con resección total o >90%, con tumor residual < 1.5 cc y las complicaciones postoperatorias neurológicas y no neurológicas.

Es un estudio de cohorte retrospectivo, que utiliza los datos de 3 estudios randomizados prospectivos:

- 1) Ensayo CCG 921: compara lomustina y vincristina vs protocolo de "8 drogas en 1 día" luego de resección primaria en niños con meduloblastoma de alto grado y PNET.
- 2) Ensayo CCG 923: evalúa si la disminución de la dosis de radioterapia a nivel craneoespinal en niños con meduloblastoma de bajo grado altera la recaída a nivel espinal.
- 3) Ensayo CCG 942: compara sobrevida con radioterapia asociado a lomustina y vincristina vs radioterapia con régimen de "8 drogas en 1 día" en niños con gliomas de alto grado.

Se clasificó a los neurocirujanos en: neurocirujano general (NCG), neurocirujanopediátrico (NCP) (designados en su institución como tal) o neurocirujanomiembro de la Sociedad Americana de Neurocirugía Pediátrica (The American Society of Pediatric Neurosurgeons, ASPN), lo cual requiere al menos 5 años de experiencia luego de finalizada la residencia o el fellowship y una cantidad de cirugías previamente realizadas.

Con un total de 732 chicos: 485 niños con meduloblastoma y tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) y 247 niños con glioma maligno y un total de 269 cirujanos: 213 NCG, 29 NCP y 27 ASPN. La media de cirugías realizadas fue 1.8 para los NCG, 4.9 para los NCP y 7.6 para los miembros de ASPN. La resección total del tumor o >90% fue lograda en el 74% de los PNET y en 39% de niños con glioma malignos, sin relación con el tamaño o extensión del tumor ni con el tamaño del tumor residual. El porcentaje de gliomas resecados con > 90% fue 33% para NCG, 42% para NCP y 48% para miembros de ASPN y el porcentaje en meduloblastoma/ PNET fue 70%, 78% y 80% respectivamente (diferencia global  $p=0.08$ -diferencia entre NCG y NCP  $p=0.025$  sin diferencia significativa entre NCP y ASPN  $p=0.94$ ).

El tumor residual fue <1.5 cc en 65% para NCG, 72% para NCP y 74% para ASPN (diferencia entre NCG y NCP fue significativa  $p=0.04$  pero no significativa entre NDP y ASPN  $p=0.85$ ). El porcentaje de cirugías sin complicaciones neurológicas fue 77.5% para NCG, 68% para NCP ( $p=0.72$  entre estos dos subgrupos) y 82.3% para miembros de ASPN (diferencia significativa entre estos y NCP  $p=0.03$ ) el porcentaje de cirugías sin complicaciones no-neurológicas fue 75%, 73% y 80% respectivamente sin diferencia estadísticamente significativa.

Los datos obtenidos en este trabajo demuestran que los neurocirujanos generales menos frecuentemente remueven todo el tumor con mayor morbilidad en relación a los miembros de ASPN,

por lo que los niños con tumores de SNC deberían ser operados por neurocirujanos sub-especializados con gran experiencia y un gran volumen de cirugías al año.

Bucci y col en 2004 publicó un estudio de cohorte retrospectivo de 39 pacientes pediátricos (niños y adolescentes < 18 años, excepto uno con 20 años) operados en el hospital universitario de Pensilvania por un neurocirujano y luego irradiados en el Hospital de Niños de Filadelfia entre febrero de 1989 y diciembre de 2000, donde evalúa si la extensión de la neurocirugía en niños con gliomas puros de SNC (excepto tronco) es un factor pronóstico en sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Se les realizó una RMN para evaluar el tumor al inicio y luego en el seguimiento. Cabe destacar que 37 de los 39 pacientes recibieron además del tratamiento ya mencionado, quimioterapia.

La resección total macroscópica (RTM) se definió como resección > 90% del volumen tumoral y la resección parcial entre 25-90% del tumor. La RTM fue lograda en 12 pacientes (40%) y la parcial en 18, el resto fue tan solo una biopsia. El seguimiento de los 14 sobrevivientes fue de 47.6 meses (rango 10.6-125.1 meses). Para el total de la población SLP 12.2 meses (SLP a 2 años 38.3% y a 5 años 26.3%) y SG 21.3 meses (SG a 2 y 5 años 46.8 y 35.3% respectivamente). En el análisis de subgrupo, la RTM presentó impacto en SG siendo ésta de 14.1 meses para los pacientes con resección incompleta y 122.2 meses para RTM ( $p < 0.005$  – HR 6.31 IC 95% 1.78-22.3). Tanto el grado histológico como la localización periférica y el tamaño < 6 cm muestran tendencia a beneficio en SG (no estadísticamente significativa), sin embargo estos últimos dos factores se asocian a mayor posibilidad de RTM. En el análisis univariado, el factor pronóstico más importante en SG fue la cirugía ( $p = 0.01$ ). La ausencia de síntomas visuales fue un factor predictivo en SG ( $p = 0.03$  HR 3.33- IC 95% 1.1-10.1). Dado que el factor pronóstico más importante fue la resección total evaluada por RMN, se recomienda la remoción total del tumor siempre y cuando ésta sea posible.

En ese mismo año, Smith et al. dió a conocer un estudio retrospectivo de corte transversal y estudio de cohorte longitudinal donde comparó la resección de tumores de SNC en niños de los EEUU (entre 1988-2000) en centros de alto y bajo volumen. Reunió 4712 pacientes menores de 18 años (329 hospitales, 480 cirujanos) a quienes se les realizó craneotomía como tratamiento de un tumor de SNC, todos ingresados en la base de datos del Nationwide Inpatient Sample (NIS).

Clasificó como centro de bajo volumen de pacientes (BVP) a los que tenían entre 1 a 4 pacientes por año y centro de alto volumen de pacientes (AVP) a los de más de 21. A su vez, bajo volumen de pacientes por cirujano los que operan hasta 2 por año y alto volumen de pacientes por cirujano a los que operan a más de 15. La mortalidad intra-hospitalaria fue de 1.6% y disminuyó del 2.7% (entre 1988-1990) a 1.2% (1997-2000). La tasa de mortalidad fue significativamente menor en hospitales de alto volumen respecto a los de bajo (OR 0.52 para centro de volumen 10 veces mayor, 95% IC 0.28–0.94;  $p = 0.03$ ) y la mortalidad fue 2.3% en los hospitales BVP versus 1.4% en los centros AVP. Hubo tendencia a menor tasa de mortalidad en el post operatorio en los centros AVP ( $p = 0.16$ ) y a su vez, hubo tendencia a menor mortalidad para cirujanos de centros de AVP, 1.4% vs 1.9% (OR, 0.60; 95% CI, 0.29–1.24;  $P = 0.16$ ) sin significación estadística. Por otro lado, la tasa de eventos adversos al alta fue menor en hospitales de AVP comparado con los de BVP (6,3% vs. 10,7%, OR 0,52; IC95% 0,39–0,71;  $P = 0,001$ ); también fue más baja para cirujanos de alto volumen que en los de bajo volumen (7,7% vs 11,4% (OR 0,70; IC95% 0,50–0,98;  $P = 0,04$ ).

En 2009, Qaddoumi et al. realizaron un trabajo retrospectivo longitudinal sobre los resultados y factores pronósticos en los gliomas en población pediátrica menor de 20 años. Realizaron una revisión de 6212 casos de la base del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), donde analizaron la sobrevida y los factores pronósticos según 4 categorías etarias: menores de 1 año, 1-3 años, 3-5 años y mayor de 5 años, según localización, grado histológico y extensión de la cirugía.

En la población total hubo 3.9% de menores de 1 año, 10% entre 1-3 años, 12% entre 3-5 y 74% entre 5-20 años. El tipo histológico más frecuente fue el astrocitoma (75%), el oligodendroglioma se encontró en el 5.1%, variando su incidencia según la edad (<2% en el grupo más joven). Cuarenta y uno por ciento de los gliomas se localizaron en cerebro y entre 22 y 32% en cerebelo. En el primer año el cerebro y el tronco fueron los sitios más frecuentes, luego de esta edad el cerebelo fue más prominente. En cuanto al grado histológico, 77% fueron de bajo grado (grado I-II). En el grupo de menores de 1 año, 36% eran grado I, 31% grado II, 14% grado III y 19% IV. Por el contrario, más de la mitad fueron grado I entre 1-3 años y entre 3-5 y levemente menor en el grupo de mayor edad. El grado tumoral fue el factor pronóstico independiente más importante en todas las edades, excepto en los más pequeños donde el tipo de resección fue más significativo.

Cualquier cirugía que no fuese resección total macroscópica, fue un factor pronóstico adverso (HR 2.18; IC 95%, 1.78-2.67). La edad menor a 3 años fue predictor de menor sobrevida en pacientes con glioma de bajo grado. Los menores de 1 año recibieron menos radioterapia, solamente el 12% ( $p < 0.0001$ ) en comparación al 42% de los mayores de 5 años. Además, los más pequeños tuvieron menos resección total macroscópica: 12% vs 22-24% en más grandes ( $p < 0.0001$ ) y 14 vs 45% de RTM en cerebelo respectivamente.

La SG a 5 años fue del 71% +/- 0.62% pS y a 10 años de 68% +/- 0.67%. En el análisis univariado, los siguientes fueron factores pronósticos adversos estadísticamente significativos: tumor de alto grado (el grado tumoral fue el mejor predictor de sobrevida), edad < 1 año, localizado en tronco encefálico, la ausencia de tratamiento quirúrgico y subtipo histológico mixto o inespecífico (sobrevida a 5 años del 73% +/- 3.6% para histologías definidas vs 40% +/- 1.6% para inespecíficas;  $p < 0.001$ ).

En el análisis multivariado los factores pronósticos adversos independiente ( $p < 0.05$ ) fueron: edad < 1 año (HR 1.96; IC 95% 1.49-2.59), otra cirugía que no fuese resección total macroscópica (HR 2.18; IC 95% 1.19-2.18), otra histología diferente a astrocitoma (HR 1.42; IC 95% 1.19-1.67), radioterapia (HR 1.92; IC 95% 1.67-2.20), localizado en tronco encefálico (HR 1.6; IC 95% 1.62-2.19) y tumor de alto grado (HR 6.13; IC 95% 5.3-6.98).

Al dividir en 3 períodos de tiempo, la sobrevida a 5 años fue del 63% +/- 1.3% entre 1973- 1985 (n= 1359, 22%), de 72% +/- 1.1% entre 1986- 1995 (n= 1617, 26%) y 75% +/- 0.9% entre 1996-2005 (n=3236, 52%). A su vez, el uso de radioterapia disminuyó de un 64% en el primero período a un 25% en el último.

Las limitaciones de este estudio fueron la falta de revisión de la anatomía patológica en forma centralizada y falta de datos respecto a la radioterapia y la cirugía en muchos casos.

En 2010 Neervoort et al. realizaron un análisis descriptivo longitudinal como control de calidad interna institucional, donde evaluaron la morbilidad y mortalidad de pacientes pediátricos con cirugías de tumores de SNC realizadas por el servicio de neurocirugía de The VU University Medical Center



Ámsterdam. Seleccionaron 121 pacientes entre 0 y 18 años tratados entre enero de 1999 y agosto de 2007. De un total de 137 cirugías (14 pacientes tuvieron 2 cirugías y 2 tuvieron una tercera), 66% fueron resecciones totales, 26% subtotales y 8% parciales. La tasa de morbilidad fue 69% luego de la primera, 50% de la segunda y 1 de 2 en la tercera, esto lo hace comparable a otras publicaciones de serie de casos. La mortalidad fue de 0.8% (corresponde a un solo paciente, quien tenía 4 días de vida y falleció más allá de los 30 días postoperatorios), comparable a las bajas tasas reportadas en centros de AV de neurocirugías (en este caso 137 cirugías en 8 años, corresponden a 17,12 cirugías/año).

Muller et al. publicaron en ese mismo año el estudio KRANIOPHARYNGEOM 2000, un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico (46 centros, 3 países) de buena calidad metodológica. Muestra los resultados de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE) de 117 pacientes pediátricos con craneofaringioma según hayan obtenido resección completa o incompleta y esto en relación al tratamiento con hormona de crecimiento, radioterapia, extensión de la resección, sexo y edad con un seguimiento de 3 años.

La resección completa (RC) fue lograda en el 42%, mientras que el 58% obtuvo resección incompleta (RI). La SG a 3 años fue 0.97 y SLE 0.46. Se observó alta tasa de recurrencia luego de una RC (n=47- SLE a 3 años 0.64; 95% CI 0.47-0.81) y alta tasa de progresión luego de RI (n=64- SLE a 3 años 0.31; 95% CI 0.18-0.43), el riesgo de un evento disminuyó un 80% con RC en relación a RI (HR = 0.20; 95% CI 0.10- 0.39, p<0.001). Sin embargo, los pacientes irradiados tuvieron 88% menos de riesgo de recurrencia/progresión que los no irradiados (HR=0.12; 95% CI 0.03- 0.49, p<0.001). Por lo tanto, la extensión de la resección y la radioterapia fueron factores pronósticos independientes de recurrencia o progresión.

En 2011 Wisoff et al. publicaron un estudio de cohorte prospectivo (1991-1996) multicéntrico sobre la neurocirugía en gliomas de bajo grado en pacientes pediátricos. Se reunió una población de 518 niños y adolescentes menores de 22 años a los que se les realizó cirugía y luego observación. Se evaluó la localización y la extensión de la resección por anatomía patológica, imágenes y reporte del neurocirujano que lo operó. Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido radioterapia adyuvante sin enfermedad residual, en quienes la anatomía patológica no fue confirmada, quienes no tenían imágenes o por localización en tronco o nervio óptico. A la progresión podían tratarse con cirugía nuevamente, RT o QT o combinación de ellos. Como objetivo primario del estudio se tomó la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida luego de la progresión. En el análisis univariado, el tipo histológico, la extensión de la enfermedad residual y la localización son factores pronósticos, impactando tanto en SG como SLP. La mayor diferencia en SLP se observa entre pacientes sin enfermedad residual (n=332 o 64%) y con enfermedad microscópica o < 1.5cc (n=104) (p<0.001), en cambio la diferencia entre enfermedad residual microscópica y macroscópica o >1.5 cc (n=82) fue mínima (p=0.061). En cuanto a los resultados en SG a 8 años fue de 99% +/- 0.8% para pacientes sin enfermedad residual, 95% +/- 2.4% para los que quedaron con enfermedad <1.5 cc y para los que quedaron con enfermedad > 1.5 cc fue de 90% +/- 3.7% (P global= 0.0005; p= 0.0002 sin enfermedad residual vs enfermedad residual y p=0.44 para <1.5 cc vs > 1.5 cc). En el análisis multivariado, es el único factor altamente predictivo de SLP, con falta de beneficio significativo en SG.

Solheim et al. publicaron también en 2011 un estudio sobre el impacto en la sobrevida de los pacientes menores de 16 años con tumores de SNC según si fueron tratados en una región de salud de alto

volumen de casos o no. Es un estudio de cohorte, retrospectivo con los datos de la base de del Norwegian Cancer Registry de los pacientes ingresados entre 1988 y 2008.

Noruega está dividida en 4 regiones de salud, cada una cuenta con un hospital universitario con un departamento de neurocirugía pediátrica y con neuropatólogos. Una región trató el 50% de los casos, mientras que la otra mitad se dividió en las 3 restantes.

Contrariamente a lo observado hasta aquí, no hubo diferencias significativas en sobrevida entre aquellos que viven en regiones con alto volumen de pacientes y los que no ( $p=0.95$  cuando se analiza por zona geográfica donde viven y  $p=0.58$  cuando se analiza por región de salud donde fue operado). En el análisis de subgrupo, los tumores de alto grado tampoco tuvieron diferencia estadísticamente significativa  $p=0.17$  según región de residencia, pero  $p=0.43$  por centro de salud donde se realizó la cirugía.

Sorpresivamente, en el subgrupo de meduloblastoma/PNET la sobrevida fue mejor en quienes viven en regiones de bajo volumen,  $p=0.042$  y  $0.023$  respectivamente. La SG a 5 años fue  $65\% \pm 6\%$  en región de bajo volumen vs  $42\% \pm 7\%$  en la de alto. Dado que el pronóstico de este subtipo de tumor es dependiente de la edad, se hizo un análisis según la misma y se observó que la edad menor a 4 años fue un factor de riesgo independiente para menor sobrevida,  $p=0.001$  HR 2.53, IC 95% 1.49-4.3.

Los autores postulan que estos resultados pueden deberse a diferencias en el tratamiento adyuvante, en la clasificación histológica debido a variabilidad entre los observadores, a diferencias en habilidades quirúrgicas o en las técnicas y distinto comportamiento biológico del tumor debido, por ejemplo, a que se trata de una población compuesta por varias etnias. Refieren como principal fortaleza del estudio la alta calidad de datosal provenir de la base del registro nacional del cáncer y como principal debilidad el bajo poder estadístico debido a la pequeña población noruega.

Lassen et al. en 2012 realizaron un estudio en una única institución retrospectivo descriptivo longitudinal, con un seguimiento de 30 meses, de la morbilidad (sin análisis de calidad de vida) y ciertas complicaciones postoperatorias de 273 craniotomías consecutivas en pacientes pediátricos con tumor de SNC. Los resultados observados fueron que la resección total se obtuvo en 47.6% y la subtotal en 27.5% con una mortalidad a 30 días de 0.4% ( $n=1$ ). La tasa de complicaciones fue de 0.4% para la hemorragia intracerebral, 1.1% para el hematoma subdural crónico, 1.8% para la meningitis, 1.5% para el infarto cerebral y 7.3% para la pérdida de LCR. En cuanto a las tasas de déficit neurológico, no hubo cambio o con mejoría en un 87.2 %, nuevos déficits leves o moderados en un 9,5 % y déficit severos nuevos en un 2.9%. Respecto a la morbilidad neurológica fue más común en tumores infratentoriales que supratentoriales (21,5 vs 9,3%) (odds ratio 2.84; IC95% 1,37-5,90;  $p=0,01$ ). Otro factor de riesgo fue la hidrocefalia preoperatoria (odds ratio, 4.24; IC95% 2,02-8,91;  $p=0,001$ ).

Knops et al. en 2013 realizaron una revisión sistemática sobre el efecto del volumen en pacientes pediátricos oncológicos. Se incluyeron 14 estudios de una búsqueda inicial con 731 posibles artículos, 7 son ingleses, 6 norteamericanos y 1 internacional. Doce de estos 14 estudios tienen como objetivo final evaluar la sobrevida, los otros 2 la calidad de vida. A su vez, 6 incluyeron pacientes con tumores de SNC o sólidos, 6 hematológicos y los 2 restantes ambos. El riesgo de sesgo en el seguimiento es bajo en 8 de los estudios y 6 estudios tienen un análisis multivariado que disminuye posible factores confundidores. Se definen 10 estudios como nivel A2 y 4 como nivel B. Como conclusiones, se obtiene que los chicos

con tumores del SNC tratados en centros de alto volumen tienen menor tasa de mortalidad respecto a los de bajo volumen, particularmente los menores de 2 años. Además, los niños con leucemia linfoblástica aguda, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y leucemia que son tratados con trasplante alogénico de médula ósea tienen mejor supervivencia en centros de alto volumen y pacientes con meduloblastoma, tumor de Wilms y leucemia mieloide aguda se benefician con tratamientos en centros especializados. Por otro lado, los niños con meduloblastoma, PNET o gliomas de alto grado tienen mejor supervivencia y resección más amplia en estos centros. Por último, los rhabdomiomas también tienen beneficio en supervivencia en centros especializados. Para otros tumores no hay resultados significativos que sugieran beneficio en centros especializados, aunque ningún estudio demostró un efecto negativo en estos centros. Por último, no es claro el punto de corte que indica la transición entre alto y bajo volumen. Esta sistemática es un soporte para que el tratamiento de los niños con cierta patología oncológica se realice en centros especializados con alto volumen de pacientes, dado los beneficios en supervivencia y calidad de vida.

En ese mismo año Cage et al. realizaron otra revisión sistemática de niños menores a 18 años con ependimomas intracraneales, donde intentan evaluar el impacto en la mortalidad y supervivencia libre de progresión según el tratamiento recibido. Para esto se los clasificó en 5 grupos: 1) resección total macroscópica (RTM), 2) RTM + radioterapia externa (EBRT), 3) resección subtotal (RS), 4) RS + EBRT y 5) radiocirugía. Se incluyeron 182 pacientes de 65 publicaciones, se excluyeron aquellos tratados con quimioterapia.

El 30.8% de los pacientes fue tratado con RTM solamente, siendo este el grupo más grande y quien además presentó mejor SG (16.1 años), seguidos de RTM + EBRT y luego RS + EBRT. Al estratificarlo por grado tumoral, los grado II de la OMS presentaron mejor SG luego de la RTM + EBRT (21 años). Los pacientes con tumores grado III de la OMS presentaron mejor SG luego de la RS + EBRT (30 años). En cuanto a la SLP, fue mayor (12.7 años) en quienes fueron a RTM. Los tumores infratentoriales (31%) tuvieron mejores resultados que los supratentoriales (69%), y mayor SLP con RS + EBRT u otros tratamientos menos agresivos como RS o radiocirugía. En contraste los supratentoriales, presentaron mejor SLP con los tratamientos más agresivos: RTM o RTM + EBRT.

Una tercera revisión sistemática fue publicada en 2013, donde Clark et al. evaluaron la SLP en niños con craneofaringioma tratados con cirugía y/o radioterapia. Se incluyeron 109 estudios con un total de 531 pacientes (los datos de recurrencia sólo en 377). Se los dividió según el tipo de cirugía realizada: Resección total macroscópica (RTM), resección subtotal (RS) con y sin radioterapia (RT) y biopsia. No hubo diferencia estadísticamente significativa a 1 ni a 5 años en los grupos a los que se le realizó RTM o RS combinada con RT ( $p=0.76$ - SLP 1a. 89 vs 84% y a 5 a. 77 vs 73% respectivamente). El grupo de RTM presentó mayor tasa de complicaciones, como diabetes insípida. La SLP para RS sola fue de 76% al año 43% a los 5 años con diferencia estadísticamente significativa respecto a RS + RT ( $p= 0.003$ ). La biopsia seguida de quimioterapia intraquística no tuvo diferencias estadísticamente significativas con RS + RT ( $p=0.31$ ).

Wilne et al. en 2010 publicaron una guía de práctica clínica de alta calidad metodológica para profesionales de la salud para la evaluación de chicos con posible tumor del SNC y cómo llegar al diagnóstico. Se basó en una revisión sistemática de la literatura con un metanálisis y estudio de cohorte. Un grupo multidisciplinario (20 profesionales de la salud y padres de chicos con dicha patología) revisó

los datos obtenidos y en pequeños grupos debieron elaborar conductas respecto a la presencia de signos y síntomas y de factores que influyen en la especificidad, evaluación clínica, derivación y selección de estudios por imágenes y la mejor práctica respecto a éstos últimos dos puntos. Sugieren la derivación a un centro de alta complejidad ante la sospecha de tumor de sistema nervioso central en niños.

Como ya hemos mencionado con anterioridad, no hay estudios randomizados sobre quién debe o dónde se deben realizar las cirugías de tumores de SNC en niños ni sobre el tipo de cirugía. Pero son varios los estudios que demuestran beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global al realizar una resección máxima por sobre una resección subtotal. Este procedimiento suele ser difícil de lograr si no se realiza en manos experimentadas y suele acarrear una gran tasa de complicaciones postquirúrgicas, tanto agudas como a largo plazo. Es mandatorio evaluar las posibles secuelas de una cirugía máxima y buscar el equilibrio entre la mayor resección posible sin generar por ello, una gran morbilidad.

Para lograr este objetivo, es fundamental el entrenamiento del profesional y la cantidad de cirugías por año que éste realiza, así como el volumen de pacientes del centro donde se desempeña. Varios estudios han demostrado que los neurocirujanos pediátricos, es decir profesionales sub-especializados, y los de alto volumen de cirugías/año, son los que logran mejores resultados tanto en resecciones máximas, que se refleja en SLP y SG, como en menor tasa de complicaciones y morbilidad.

Respecto al centro, los de alto volumen de neurocirugías pediátricas al año son los que logran mejores resultados. El beneficio de los hospitales especializados, no sólo reside en el grupo neuroquirúrgico tratante sino en todos los profesionales involucrados como anestesiólogos, patólogos, especialistas en diagnóstico por imágenes, terapeutas y otros; todos ellos bien formados en la patología en cuestión.

### Recomendación

Se recomienda derivación a centro de alto volumen para el manejo de tumores del sistema nervioso central en pacientes pediátricos con sospecha de esta patología.

|  |
|--|
| Recomendación grado 1B, recomendación fuerte con calidad de la evidencia moderada proveniente de estudios observacionales. |
|--|

## Reunión de consenso: tumor sistema nervioso central en pediatría 2015

### Metodología

Se planificó la reunión de consenso con expertos sobre tumores del sistema nervioso central (SNC) en pediatría en el Instituto Nacional del Cáncer el día 22 de septiembre del 2015, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Desde un comienzo se tuvo en cuenta que estas Guías de Práctica Clínica serían evaluadas con el método AGREE II (ver Anexo Escalas), por lo que se utilizó esta herramienta como guía para su creación. La realización del documento de tumores del SNC en pediatría se basó en la revisión sistemática de la bibliografía y la evaluación de la calidad de los estudios, ordenados de esta forma se volcaron en tablas con conclusiones y recomendaciones basadas en la evidencia analizada. No obstante se identificaron diversos puntos de controversia que requerían de un consenso local.

Con esta meta se decidió implementar un proceso Delphi, que es un método que trata de lograr consenso a través de la opinión de expertos. El grupo coordinador del INC, diseñó un cuestionario con preguntas de tipo abierto y cerrado sobre las temáticas en cuestión. Luego seleccionó expertos de acuerdo a los siguientes criterios: representantes de diversos puntos geográficos del país; representantes del ámbito público y privado; especialidades médicas diversas: neurocirujanos, neurólogos infantiles, radioterapeutas, oncólogos pediátricos y terapeutas pediátricos.

El total elegido de expertos fue de 24, de los cuales 21 aceptaron participar del proceso. Se planificaron 2 rondas de preguntas. Se les envió por correo electrónico el cuestionario para que respondan la primera ronda de consulta, a quienes habían enviado el formulario de declaración de conflictos de intereses completo.

Se aclaró que en esta etapa sus respuestas serían anónimas para el análisis. Antes de que finalizara el plazo para la respuesta, se realizaron dos contactos: por correo electrónico y en algunos casos por teléfono. La tasa de respuesta de la primera ronda fue 90 %.

El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas de los expertos, volcando en forma gráfica los resultados en forma cuantitativa y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones. En la primera ronda que constó de 10 preguntas, se plantearon distintos puntos de controversia. Hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados, sin embargo se reformularon ciertas preguntas y se envió una segunda ronda con 6 de ellas además del documento de tumores de SNC en pediatría. El total de encuestados en segunda ronda fue 21 y la tasa de respuesta de 71,4%. De los de los participantes de este consenso, asistieron a la reunión presencial un 80,9%.

Los resultados fueron expuestos en gráficos, separados por preguntas durante la sesión presencial para facilitar el intercambio.

Luego de añadir al presente documento los cambios propuestos por los expertos, y de chequear con cada uno de ellos su conformidad con los cambios efectuados, se enviará a un revisor externo anónimo como parte del proceso estándar de nuestras guías. Finalmente se procederá a su difusión por medios electrónicos y nuestra página web.

### Preguntas del consenso

Las opciones de respuesta se basan según el grado de acuerdo en una escala del 1 al 7 donde 1 es totalmente en desacuerdo y 7 totalmente de acuerdo.

- 1- En el diagnóstico y tratamiento de los tumores del SNC se recomienda que el proceso de toma de biopsia y resección del tumor sea realizado por un mismo y único neurocirujano infantil o equipo de neurocirugía infantil.

- 2- En el diagnóstico y tratamiento de los tumores del SNC de todo paciente menor de 16 años se recomienda que el proceso de toma de biopsia y/o resección del tumor sea realizado por un neurocirujano infantil o equipo de neurocirugía infantil.
- 3- El equipo que realiza el procedimiento neuroquirúrgico debe ser un neurocirujano perteneciente a un centro de AVP.
- 4- Un centro de neurocirugía infantil considerado de AVP es aquel que realiza más de 20 neurocirugías de tumores de SNC por año.
- 5- El criterio para definir una resección total (RT) es un criterio radiológico basado en la RMN.
- 6- Puede recurrirse al criterio del especialista sobre la resección total si el neurocirujano infantil que realiza el procedimiento trabaja en un centro de AVP.
- 7- Los tumores del tronco encefálico deben manejarse mediante biopsia estereotáctica en todos los casos.
- 8- Se debe realizar una resección completa del tumor con márgenes negativos en todos los casos (excepto linfoma y tumores germinales), salvo que la localización del tumor determine que sólo se puede hacer resección subtotal más tratamiento adyuvante.
- 9- La resección total macroscópica (RTM) de un tumor se define como una resección > 90% del volumen tumoral.
- 10- La resección parcial de un tumor se define como una resección entre el 25-90% del mismo.

#### PREGUNTA 1:

En el diagnóstico y tratamiento de los tumores del SNC se recomienda que el proceso de toma de biopsia y resección del tumor sea realizado por un mismo y único neurocirujano infantil o equipo de neurocirugía infantil.

En la primera ronda más del 84% manifestó estar de acuerdo (entre “de acuerdo”, “muy de acuerdo” y totalmente de acuerdo”), por el alto porcentaje de concordancia, no fue necesario rever esta pregunta en segunda ronda.

Durante la reunión presencial, se observó que debería referirse a “equipo” que tome la biopsia porque no necesariamente debe ser la misma persona y también sugirió cambiar a “proceso de biopsia y/o resección”.

Por otro lado, debe aclararse que es en caso de *requerir la biopsia*, ya que la mayor parte de los casos tienen indicación de cirugía de inicio, siempre y cuando el centro en cuestión cuente con la infraestructura para ello, a menos que constituya una situación de urgencia con requerimiento de tercer ventriculostomía, y durante la realización del procedimiento se realice la toma de biopsia. También pueden llevar a la necesidad de biopsia ciertas características del tumor como la ubicación de la lesión (por ejemplo tumores pineales) o la sospecha de tumor germinal, pero debe quedar claro que la regla general, es la cirugía de inicio.

En caso de decidir realizar biopsia, solamente debe ser realizada si existen garantías del correcto procesamiento de la muestra en cuanto a traslado y conservación y con el patólogo presente que dictamine la calidad del material biopsiado, y un centro y equipo capaz de sobrellevar las complicaciones inherentes a la toma de biopsia como por ejemplo sangrado.

**PREGUNTA 2:**

En el diagnóstico y tratamiento de los tumores del SNC de todo paciente menor de 16 años se recomienda que el proceso de toma de biopsia y/o resección del tumor sea realizado por un neurocirujano infantil o equipo de neurocirugía infantil.

En la primera ronda hubo 100% de acuerdo por lo que no fue necesario realizar esta pregunta nuevamente en segunda ronda.

En el encuentro presencial, se debatió sobre la edad de corte ya que es un tema muy controversial por lo que se sugirió definirlo como “pacientes pediátricos”.

Cabe aclarar que en nuestro país no está reconocida la especialidad de neurocirugía infantil por el Ministerio de salud, por lo tanto un neurocirujano con experticia es equivalente en nuestro medio a neurocirujano pediátrico o uno experto en operar niños. Para el entrenamiento debe completar la residencia de formación en neurocirugía y estar insertado en un equipo. El equipo neuro-quirúrgico es definido en cuanto a recurso humano como a aquel integrado por terapeuta pediátrico, oncólogo, cirujano, radioterapeuta, patólogo, anestesista, recuperadores, paliativista, enfermería especializada, asistentes sociales; y equipamiento: quirófano, resonador y/o equipo de radioterapia.

El equipo debe ser multidisciplinario para resolver no sólo problemas médicos, sino sociales como el caso de pacientes no derivables por razones socio-culturales (familias numerosas con trabajo precario, etc.).

**PREGUNTA 3:**

El equipo que realiza el procedimiento neuro-quirúrgico debe ser un neurocirujano perteneciente a un centro de AVP.

En primera ronda hubo acuerdo mayor al 84% sin necesidad de ser reevaluada en segunda ronda.

**PREGUNTA 4:**

Un centro de neurocirugía infantil considerado de AVP es aquel que realiza más de 20 neurocirugías de tumores de SNC por año.

Si bien en primera ronda, la mayor parte estuvo de acuerdo (el 68%), hubo un número importante en desacuerdo y diferentes opiniones al respecto, por lo que se reformuló la pregunta para segunda ronda:

Un centro de neurocirugía infantil considerado de alto volumen de pacientes es aquel que realiza: A) más de 10 cirugías al año B) más de 20 C) más de 30 D) más de 40 E) más de 50

El mayor acuerdo fue del 40% con más de 20 cirugías año, seguido por más de 30.

En el encuentro presencial se aclaró que son médicos entrenados y no es el punto de corte para definir entrenamiento de los cirujanos. Se recalcó además que en diversas ciudades de nuestro país es el mismo equipo neuroquirúrgico que opera en centros privados y hospitalarios, lo que puede resultar en menor número de pacientes/año si se analizaran por separado los centros. Es un dato más fidedigno el análisis del número de cirugías año por cirujano y no por centro.

**PREGUNTA 5:**

El criterio para definir una resección total (RT) es un criterio radiológico basado en la RMN.

En primera ronda más del 90% estuvo de acuerdo.

**PREGUNTA 6:**

Puede recurrirse al criterio del especialista sobre la resección total si el neurocirujano infantil que realiza el procedimiento trabaja en un centro de AVP.

En primera ronda un 63% estuvo de acuerdo y 37% no. Por lo que en segunda ronda, se reformuló la pregunta uniendo la 5 y 6:

El criterio para definir una resección total luego de una neurocirugía de un tumor de SNC se basa en: A) RMN B) el criterio del especialista C) siempre son necesarios ambos criterios (las imágenes y el criterio del neurocirujano que operó)

En este caso el 80% estuvo de acuerdo en que ambos criterios son necesarios.

**PREGUNTA 7:**

Los tumores del tronco encefálico deben manejarse mediante biopsia estereotáctica en todos los casos.

En primera ronda sólo el 47% estuvo de acuerdo. En segunda ronda se reformularon las respuestas a igual pregunta:

Los tumores del tronco encefálico deben manejarse mediante biopsia estereotáctica:

- A) En todos los casos B) siempre que sea posible C) en casos muy seleccionados D) nunca

Aquí el 60% opinó opción B y el 40% la C.

En el encuentro presencial se especificó que en el caso de los tumores del tronco encefálico focalizados es cuando debe realizarse la biopsia estereotáctica y que debería cambiar el término “se debe” por “es recomendable”.

Se realizó también la aclaración de que la realización de la biopsia en tumores de tronco encefálico difusos previa al inicio del tratamiento es innecesaria dado que no cambia el tratamiento. Por el momento es investigativa con fines académicos. En un futuro, probablemente cuando la inmuno-histoquímica identifique alguna terapia target en particular, como es el caso promisorio de la presencia de la histona mutada, tendrá utilidad realizar la biopsia. Estos estudios aún están en fases iniciales, de Fase I.

Por el contrario, en los tumores focalizados de tronco encefálico se biopsian en la totalidad de los casos.

**PREGUNTA 8:**

Se debe realizar una resección completa del tumor con márgenes negativos en todos los casos (excepto linfoma y tumores germinales), salvo que la localización del tumor determine que sólo se puede hacer resección subtotal más tratamiento adyuvante.

En primera ronda más del 84% estuvo de acuerdo y en segunda casi el 95%.

Una aclaración es que al referirnos a tumores germinales hay que exceptuar los teratomas, que sí deben ser operados.

**PREGUNTA 9:**

La resección total macroscópica (RTM) de un tumor se define como una resección > 90% del volumen tumoral.



En primera ronda el 63% estuvo de acuerdo.

Se reformuló la pregunta en segunda ronda:

La resección total macroscópica de un tumor se define como:

A) > 90% B) 100% C) otro 47% a favor de la A y 53% de la B

**PREGUNTA 10:**

La resección parcial de un tumor se define como una resección entre el 25-90% del mismo

En primera ronda el 73% estuvo de acuerdo.

Al reformular la pregunta en segunda ronda:

La resección parcial del tumor se define como:

A) 25-90% B) < 100% C) otro

Más del 65% optó por la opción A.

En el encuentro presencial se debatió respecto a estas últimas dos preguntas, se dijo que no puede definirse como RTM a aquella superior a 90%, porque implica 10% de residuo, lo cual puede tener consecuencias adversas para el paciente excepto en meduloblastoma que este residuo puede ser aceptable. Recomiendan para definir:

Resección macroscópica aquella del 100%.

Resección subtotal del 90-99%.

Resección parcial entre 25-90%.

## Glosario

**ACV:** Accidente Cerebro Vascular.

**c/21d:** cada 21 días lo que equivale decir cada 3 semanas.

**CMLA:** Cáncer de mama localmente avanzado

**CMM:** Cáncer Mama Metastásico

**Crisis visceral:** definida como disfunción orgánica severa determinada clínicamente, por parámetros de laboratorio y rápida progresión de enfermedad.

**CTCAE:** Common Toxicity Criteria Adverse Events, del NCI (National Cancer Institute) Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Americano.

**DX:** diagnóstico

**EA:** Eventos Adversos

**EAS:** Evento adverso serio.

**ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado, por sus siglas en inglés RCT (randomized controlled trials)

**EBRT:** Radioterapia externa (External Beam Radio Therapy)

**EV:** endovenoso

**EGF:** Factor de crecimiento epitelial (por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

**EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epitelial (VEGFR por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

**Enfermedad visceral:** patrón metastásico que involucra uno de los siguientes órganos: hígado, pulmones o cerebro.

**ES:** Estadísticamente significativo

**FAL:** Fosfatasa Alcalina sérica

**FEVI:** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

**FP:** Falso Positivo

**FX:** fracturas

**GI:** Gastrointestinal

**GPT:** Aspartato aminotransferasa

**HTA:** Hipertensión Arterial

**IAM:** Infarto Agudo de Miocardio

**IC 95%:** intervalo de confianza 95%

**ICC:** Insuficiencia Cardíaca congestiva

**ICER:** incremental cost effectiveness ratio, tasa comparativa incremental de costo-efectividad. Definida por NICE en 50.000 libras

**ILE:** Intervalo libre de enfermedad, tiempo transcurrido desde el tratamiento primario de la enfermedad (cirugía y tratamiento adyuvante) hasta la recaída.

**ILP:** Intervalo libre de progresión. Tiempo transcurrido desde obtención de respuesta con el tratamiento instituido en la enfermedad avanzada o recurrente hasta la progresión de enfermedad.

**ITT:** Análisis por intención de tratar

**MTS:** metastásico

**N:** número de pacientes.

**NICE:** National Institute for Clinical Excellence

**NNT:** número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un evento.

**ORR:** Overall Response Rate = Tasa Global de Respuesta

**PE:** Progresión de Enfermedad

**pRC:** respuesta completa patológica

**pRP:** respuesta parcial patológica

**PS:** Performance Status; Estado Funcional. Ver ECOG

**QALY:** quality-adjusted life-year. Años de vida ganados ajustados por calidad de vida

**QT:** Quimioterapia

**RC:** Respuesta Completa

**RP:** Respuesta Parcial

**RR:** riesgo relativo

**SCR:** screening o tamizaje

**SRE:** Evento relacionado al esqueleto, definidas como radioterapia o cirugía óseas con el fin de tratar o prevenir fracturas patológicas, fractura patológica, compresión medular.

**SV:** sobrevida

**SVG:** Sobrevida global

**SLP:** Sobrevida libre de progresión

**TEM:** tasa estimada media

**TTP:** Tiempo a la progresión de enfermedad (time to progression)

**Tasa de beneficio clínico:** RC + RP + EE  $\geq$  6 meses)

**TRO:** Tasa de Respuesta Objetiva (RC + RP), equivalente a **ORR:** Overall Response Rate

**VEGF:** Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

**VEGFR:** Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR por su sigla en inglés: Vascular EndothelialGrowth Factor)

**VVP:** Valor Predictivo Positivo

## Anexos

### Escalas de medición actividad de la enfermedad

**Cuadro 1. Escala de Karnofsky<sup>21</sup>**

| Escala Karnofsky | Definición  |
|------------------|---|
| <b>100</b>       | Normal; sin molestias; sin evidencia de síntomas debidos a la enfermedad                              |
| <b>90</b>        | Capaz de llevar a cabo una vida normal; mínimos signos o síntomas de la enfermedad                    |
| <b>80</b>        | Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad                             |
| <b>70</b>        | Autocuidado; incapaz de llevar una vida normal o trabajo activo                                       |
| <b>60</b>        | Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de llevar adelante la mayoría de los cuidados personales |
| <b>50</b>        | Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos  |
| <b>40</b>        | Incapacitado; requiere especial cuidado y asistencia  |
| <b>30</b>        | Severamente incapacitado; indicación de hospitalización, aunque la muerte no es inminente             |
| <b>20</b>        | Muy enfermo; la hospitalización es necesaria; requerimiento de soporte activo                         |
| <b>10</b>        | Moribundo   |
| <b>0</b>         | Muerto  |

**Cuadro 2. Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>22</sup>**

| ECOG Grados (PS) | Definición  |
|------------------|---|
| <b>0</b>         | Actividad normal, capaz de llevar adelante toda la actividad previa a la enfermedad con casi nula restricción (KS 90-100)                       |
| <b>1</b>         | Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (KS 70-80)     |
| <b>2</b>         | Ambulatorio y capaz de todos los auto-cuidados, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Fuera de la cama > 50% (KS 50-60) |
| <b>3</b>         | Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o de una silla > 50% de las horas del día (KS 30 - 40)                                       |
| <b>4</b>         | Completamente incapacitado, no puede llevar a cabo cualquier auto-cuidado, totalmente confinado a la cama o de una silla de ruedas (KS 10-20)   |

**Cuadro 3. Comparación de PS ECOG y Karnofsky<sup>23</sup>**

| ECOG     | Karnofsky    |
|----------|--------------|
| <b>0</b> | <b>100</b>   |
| <b>1</b> | <b>80-90</b> |
| <b>2</b> | <b>60-70</b> |
| <b>3</b> | <b>40-50</b> |
| <b>4</b> | <b>20-30</b> |

### RECIST<sup>24</sup>

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente con cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para poder usar RECIST, debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

También se llaman Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

**Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones.**

| Lesiones blanco                 | Lesiones no blanco                                | Nuevas lesiones | Respuesta total          |
|---------------------------------|---|-----------------|--------------------------|
| <b>Respuesta completa</b>       | Respuesta completa                                | No              | Respuesta completa       |
| <b>Respuesta completa</b>       | Respuesta incompleta/<br>enfermedad en progresión | No              | Respuesta parcial        |
| <b>Respuesta parcial</b>        | No hay progresión de enfermedad                   | No              | Respuesta parcial        |
| <b>Enfermedad estable</b>       | No hay progresión de enfermedad                   | No              | Enfermedad estable       |
| <b>Enfermedad en progresión</b> | Cualquiera  | Si/No           | Progresión de enfermedad |
| <b>Cualquiera</b>               | Progresión de enfermedad                          | Si/No           | Progresión de enfermedad |
| <b>Cualquiera</b>               | Cualquiera  | Si              | Progresión de enfermedad |

Del inglés, **Charlson Comorbidity Index (CCI)** es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, dependiendo de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la sobrevida al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para sobrevida a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.<sup>25</sup>

#### Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio:

- 1) Metanálisis y Revisiones sistemáticas: Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50.<sup>26</sup>
- 2) Ensayos clínicos o estudios de cohortes y casos y controles (SIGN)

Se utiliza la **Escala de cinco puntos de evaluación de la calidad de los ensayos**<sup>27</sup> de Jadad. La puntuación mínima para incluir un estudio en la revisión es de 2 (un punto cada uno de asignación al azar y doble ciego). La puntuación máxima posible es de 5 (2 puntos por descripciones de la asignación al azar, 2 puntos para las descripciones de doble ciego, y 1 punto para las descripciones de retiros).

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según GRADE<sup>28</sup> teniendo en cuenta los siguientes puntos: A- Método de generación de la secuencia de aleatorización inapropiado; B- Ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización; C- Enmascaramiento inadecuado de las intervenciones; D- Pérdida importante de seguimiento; E- Ausencia de análisis por intención de tratar; F- Descripción selectiva de desenlaces de interés.

- 3) Guías de Prácticas clínicas

El **AGREE II** es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas<sup>29</sup>. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados.

No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios. Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

**Alcance y Objetivo** (ítems 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

**Participación de los implicados** (ítems 4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

**Rigor en la elaboración** (ítems 8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

**Claridad y presentación** (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

**Aplicabilidad** (ítems 19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

**Independencia editorial** (ítems 22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

### Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación<sup>30</sup>

| Cuadro 5 Niveles de evidencia científica |   |
|--|---|
| 1++                                      | Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo  |
| 1+                                       | Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.  |
| 1-                                       | Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.  |
| 2++                                      | Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal. |
| 2+                                       | Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.   |
| 2-                                       | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.   |
| 3  | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos  |
| 4  | Opinión de experto  |

### Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación (GRADE)

| Descripción del grado de recomendación.                    | Beneficio vs riesgo y carga.                                 | Calidad metodológica de la evidencia.  | Implicaciones.  |
|--|--|--|---|
| 1A/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.     | El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa. | ECAs sin limitaciones; importante o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales.                            | Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones. |
| 1B/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada. | El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa. | ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o | Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones. |

|  |  |   |   |  |  |  |
|--|--|---|---|--|--|--|
| <p><b>1C/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja o muy baja.</b></p> <p><b>2A/Recomendación débil, calidad de la evidencia alta</b></p> <p><b>2B/Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada</b></p> <p><b>2C/Recomendación débil, calidad de la evidencia baja o muy baja.</b></p> |  | evidencia fuerte de estudios observacionales. |   |  |  |  |
|  |  |   | El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.  | Estudios observaciones o series de casos.                    | Fuerte recomendación, pero puede cambiar cuando esté disponible evidencia de mayor calidad.  |  |
|  |  |   |   | El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga. | ECAs sin limitaciones importantes o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales   | Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales. |
|  |  |   |   | El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga. | ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o evidencia fuerte de estudios observacionales. | Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales. |
|  |  |   | Incertidumbre en la estimación de beneficio, riesgo y barreras, beneficio riesgo y barreras pueden estar estrechamente equilibrados | Estudios observaciones o series de casos.                    | Recomendación muy débil. Otras alternativas pueden ser igualmente razonables.  |  |

## Declaración conflictos de interés

Yo, Julia Ismael declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



Julia Ismael | 1 de agosto 2015



## Declaración conflictos de interés

Yo, Melisa Fischman declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



Melisa Fischman | 1 de agosto 2015

## Bibliografía

1. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114:97–109.
2. NIH, National Cancer Institute. ICCC Recode ICD-O-3/WHO 2008 Table. [Disponible en: <http://seer.cancer.gov/iccc/iccc-who2008.html>] [Consulta 27 de octubre de 2015]
3. Moreno F. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Resultados 2000-2008. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2009.
4. Blaney SM, Haas-Kogan D, Poussaint TY, et al. Gliomas, ependymomas, and other nonembryonal tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:717–771.
5. <http://www.msal.gob.ar/inc/index.php/cancer-infantil>
6. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology* 2014. 16:iv1–iv63.
7. Disponible en <http://www.msal.gob.ar/inc/index.php/investigacion-y-epidemiologia/registro-/ROHA> acceso julio 2015.
8. Moreno F, Dussel V, Abriata G, Loria D et al. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino: incidencia 2000-2009 supervivencia 2000-2007 tendencia de mortalidad 1997-2010. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2012.
9. Albright L, Sposto R, Holmes E, Zeltzer P et al. Correlation of Neurosurgical Subspecialization with Outcomes in Children with Malignant Brain Tumors, *Neurosurgery* 2000; 47(4):879-85.
10. Bucci MK, Maity A, Janss A, Belasco J, et al. Complete Surgical Resection Predicts a Favorable Outcome in Pediatric Patients with Nonbrainstem, Malignant Gliomas: Results from a Single Center in the Magnetic Resonance Imaging Era. *Cancer* 2004; 101(4):817-24.
11. Smith ER, Butler WE, Barker FG 2nd. Craniotomy for resection of pediatric brain tumors in The United States, 1988 to 2000: Effects of provider caseloads and progressive centralization of care. *Neurosurgery* 2004; 54(3):553-63; discussion 563-5.
12. Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: A review of 6212 cases from The Surveillance, Epidemiology And End Results (SEER) database *Cancer*. 2009; 115(24):5761-70.
13. Neervoort FW, Van Ouwerkerk WJ, Folkersma H, Kaspers G et al. Surgical morbidity and mortality of pediatric brain tumors: a single center audit. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26(11):1583-92.
14. Müller HL, Gebhardt U, Schröder S, Pohl F et al. Analyses of Treatment Variables for Patients with Childhood Craniopharyngioma – Results of the Multicenter Prospective Trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after Three Years of Follow-Up. *Horm Res Paediatr*. 2010; 73(3):175-80.
15. Wisoff J, Sanford R, Heier L, Sposto R et al. Primary Neurosurgery for Pediatric Low-Grade Gliomas: A Prospective Multi-Institutional Study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery* 2011; 68:1548–1555.
16. Solheim O, Salvesen Ø, Cappelen J, Johannesen T. The impact of provider surgical volumes on survival in children with primary tumors of the central nervous system—a population-based study. *Acta Neurochir* 2011 153:1219–1229.
17. Lassen B, Helseth E, Egge A, Due-Tønnessen B et al. Surgical Mortality and Selected Complications in 273 Consecutive Craniotomies for Intracranial Tumors in Pediatric Patients. *Neurosurgery* 2012; 70:936–943.
18. Knops RR, van Dalen EC, Mulder RL, Leclercq E et al. The volume effect in paediatric oncology: a systematic review. *Annals of Oncology* 2013; 24: 1749–1753.
19. Cage T, Clark JC, Aranda D, Gupta N et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *Neurosurg Pediatrics* 2013; 11:673–681.
20. Clark AJ, Cage TA, Aranda D, Parsa AT et al. A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2013; 29:231–238.
21. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K et al. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8 (8):685-95.
22. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980; 45(8):2220-4.
23. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; (6):649-55. 5 (6): 649–55.
24. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996; 32 A(7):1135-41.
25. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-16.
26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383.
27. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, Marinopoulos SS et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240.
28. SIGN 50. A guideline developer's handbook. 2014. [Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>][Consulta: 26 de octubre de 2015]

29. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
30. Guyatt, GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias) *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64 (4): 407 – 415.
31. The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version. [Disponible en: [http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_Instrument\\_Spanish.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_Instrument_Spanish.pdf)] [Consulta: 27 de octubre de 2015]
32. CEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). [Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>] [Consulta: 26 de octubre de 2015]