



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA Y TENDENCIA DE LOS TUMORES
DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE 1993 A 2017 EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ (HIMFG).

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dra. Dulce Andrea Méndez Ramírez.

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Aurora Medina Sanson.



Ciudad de México, Febrero de 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico Hospital Infantil de México



Dra. Aurora Medina Sansón

Asesora de tesis y metodológico

Investigadora SNI II y adscrita al Servicio de Oncología

del Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

Alfonso por ser la persona que me ha impulsado a seguir cuando ya no podía, por ser mi amigo, mi amor, mi esposo. Gracias por tu inagotable paciencia y tu amor infinito, sabes que eres correspondido, te amo.

Mis padres por todas sus enseñanzas, por haberme guiado y acompañado en este camino, por las palabras de aliento y toda la felicidad que me han dado desde que tengo memoria.

Mis hermanos por su alegría, su amor y apoyo, Juan tú me enseñaste lo que significa ser fuerte y seguir de frente sin importar lo que pase, gracias.

A **todas** las personas que por un momento han pasado en mi vida y han dejado algo en mí, a los **niños y sus familias** que saben que rendirse no es una posibilidad.

A los **médicos** que ayudaron a mi formación, a la **Dra. Aurora Medina Sanson** por darme la oportunidad de realizar este trabajo con ella, por su apoyo y enseñanzas.

A **Dios** por todo lo maravilloso que tengo en la vida.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	3
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
METODOLOGÍA	17
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	18
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN	30
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	31
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
REFERENCIAS	34
ANEXOS.....	35

RESUMEN

Título de protocolo: Cambios en la frecuencia y tendencia de los tumores de sistema nervioso central de 1993 a 2017 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Antecedentes. Los tumores cerebrales son los tumores sólidos más frecuentes en niños y el segundo cáncer de la edad pediátrica después de las leucemias (1), representan el 15 al 20% de todas las neoplasias de la infancia y la adolescencia.

En México se estima, que cada año se diagnostican alrededor de 5,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años (2), con una incidencia de 2.5 casos por cada 100,000 niños por año. El pico de presentación ocurre en la primera década de la vida.

En los Estados Unidos se reporta una frecuencia de 12% y una incidencia de 25 a 40 casos por millón de niños (3). Los tumores del sistema nervioso central (TSNC) contribuyen de manera significativa a la morbimortalidad de todos los grupos etarios, representan la segunda causa de muerte en menores de 20 años. La etiología de estos tumores es aún desconocida, se han asociado con factores genéticos y ambientales, entre los que destaca la exposición a agentes químicos como pesticidas, fertilizantes, solventes, metales, entre otros y con exposición a radiación ionizantes.

Los Astrocitomas conforman el grupo mas grande, seguido por el Meduloblastoma y el Ependimoma, sin embargo se ha observado un cambio en las tendencias de los tumores del SNC en los últimos años.

Material y métodos: Estudio de tendencia. Diseño observacional, descriptivo y retrospectivo, de pacientes con tumores del SNC atendidos en el Hospital Infantil de México de 1993 a 2017.

Resultados: se incluyeron 881 pacientes con TSNC, diagnosticados y registrados en el periodo de 25 años analizado, 461 casos (52.32%) fueron masculinos y 420 casos (47.67%) femeninos con una relación de 1.09:1. Los Astrocitomas representaron el 339 casos (38.47%), el Meduloblastoma con 161 (18.27%), el Ependimoma 118 (13.5%), Tumores de Células Germinales 84 (9.53%) y los Gliomas de Tallo 46 (5%).

La tendencia en general fue hacia la alza, principalmente de los Gliomas de Tallo, TNGyN y TCG, a excepción del Ependimoma que se observa una marcada disminución en el número de casos.

INTRODUCCIÓN

Se define a un tumor del sistema nervios central (TSNC) como aquel proceso neoplásico que se origine de o que involucre de manera secundaria al encéfalo, médula espinal, meninges, o a otras estructuras relacionadas anatómicamente con el SNC como son las venas, arterias y nervios en sus porciones intradurales. Los tumores primarios son aquellos cuyo origen está dentro de las estructuras anatómicas que conforman el SNC, mientras que los tumores secundarios son los que habiéndose originado fuera del SNC involucran por contigüidad o a través de metástasis al SNC (4).

Los TSNC contribuyen de manera significativa a la morbimortalidad de todos los grupos etarios y representan la segunda causa de muerte en menores de 20 años.

Se han logrado mejoras notables en la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer. Entre 1975 y 2010, la mortalidad por cáncer infantil disminuyó en más de 50 % (5). Los niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer necesitan un seguimiento minucioso, ya que los efectos secundarios al tratamiento pueden persistir o presentarse meses o años después.

Los tumores primarios del encéfalo constituyen un grupo diverso de neoplasias que se clasifican por su localización. Se clasifican según sus características histológicas, pero la ubicación del tumor y el grado de diseminación son también factores importantes que afectan el tratamiento y el pronóstico. Para su diagnóstico y clasificación se utilizan cada vez más marcadores inmunohistoquímicos, citogenéticos y genético moleculares, además de mediciones de actividad proliferativa (6).

Con el descubrimiento de ciertos marcadores tumorales, ha sido mas claro que ciertos tumores de bajo grado pueden progresar a alto grado con el tiempo.

Siguiendo la iniciativa del *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS), el registro de todos los TSNC es obligatorio desde el 2004 en Estados Unidos (7) entre 2009-2013 se registraron más del 68% de tumores de SNC no malignos. En Europa el *European Network of Cancer Registries* (ENCR) también recomendó el registro de todos los tumores de SNC, intracraneal o intraespinal (8), sin embargo Reino Unido y los escandinavos solo eligieron algunos tumores para el registro. Debido a escasa publicación se subestima la información y la supervivencia en estos tipos de tumores.

ANTECEDENTES

El cáncer infantil representa el 0.5 al 5.7% del total de las neoplasias de la población general, los tumores cerebrales son los tumores sólidos más frecuentes en niños y el segundo cáncer de la edad pediátrica después de las leucemias (1) representan el 12% de todas las neoplasias de la infancia y la adolescencia (Grafica 2). A nivel mundial se reporta una frecuencia del 12% y una incidencia de 25 a 40 casos por millón de niños en Estados Unidos (3).

En México se estima, que cada año se diagnostican alrededor de 5,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años (2), con una incidencia de 2.5 casos por cada 100mil niños por año. La máxima frecuencia en la primera década de la vida.

En relación a los grupos de edad, el grupo de 10 a 14 años resulto mas afectado con el 61.7% de los casos, seguido de 5 a 9 años. Los padecimientos predominantes en esta población son astrocitomas con el 28.1%, seguido por meduloblastoma y ependimoma.

Se observa una mayor prevalencia en hombres 54% (Grafica 1), por tipo histológico el porcentaje se incrementa a 62.5% en tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP). Para otros gliomas los hombres solo representan 8.3% y en las mujeres es mas alto hasta 91.6% para el mismo padecimiento (9).

La morbimortalidad a largo plazo asociada a los TSNC y al tratamiento es muy significado en términos de déficit físicos y neuropsicológicos, así como secuelas endocrinas, es la segunda causa de muerte en menores de 20 años.

Para el diagnóstico y la clasificación tumoral, se usan cada vez más los análisis inmunohistoquímicos, los hallazgos citogenéticos y genético moleculares, y las mediciones de la actividad proliferativa (6).

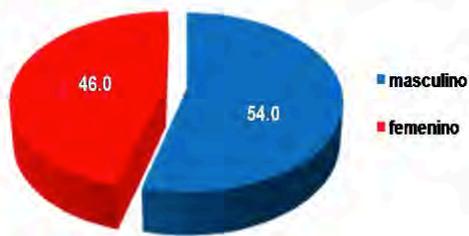
Con el descubrimiento de ciertos marcadores tumorales ha sido mas claro que ciertos tumores de bajo grado podrían progresar a alto grado con el tiempo.

Siguiendo la iniciativa del CBTRUS, el registro de todos los TSNC es obligatorio desde el 2004 en Estados Unidos (7) entre 2009-2013 se registraron mas del 68% de TSNC no malignos. En Europa el ENCR también recomendó el registro de todos los TSNC, intracraneal o intraespinal (8), sin embargo Reino Unido y los escandinavos solo eligieron algunos tumores para el registro. Debido a escasa publicación se subestima la información y la supervivencia en estos tipos de tumores.

Esto mismo sucede en nuestro país ya que únicamente se encuentra registro de algunas instituciones, haciendo un sesgo en la información epidemiológica de estas neoplasias. No

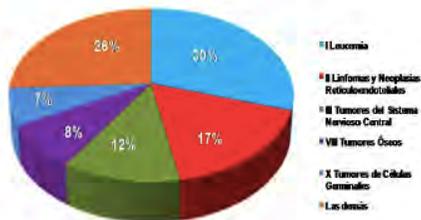
se encuentra con un análisis estadístico en nuestro país de este tipo de tumores, ni los cambios que han presentado a lo largo del tiempo.

Neoplasias del sistema nervioso central e intraespinales e intracraneales en menores de 20 años según sexo. Unidades Médicas Acreditadas. Secretaría de Salud, 2005-2010



Grafica1. Porcentaje de casos de cáncer en menores de 20 años, según tipo histológico. CENAVE/DGE/RCNA 2005-2010

Porcentaje de casos de cáncer en menores de 20 años, según el tipo histológico de tumor. Unidades Médicas Acreditadas. Secretaría de Salud, 2005-2010



Fuente: CENAVE/DGE/RCNA, 2005-2010

Grafica 2. Neoplasias del SNC en menores de 20 años de acuerdo a sexo. CENAVE/DGE/RCNA 2005-2010

MARCO TEÓRICO

Los tumores cerebrales son los tumores sólidos más frecuentes en niños y el segundo cáncer de la edad pediátrica después de las leucemias (1), representan 15 al 20% de todas las neoplasias de la infancia y la adolescencia.

Estas neoplasias contribuyen de manera significativa a la morbimortalidad por cáncer en todos los grupos de edad pediátricos y son la segunda causa de muerte en menores de 20 años.

Epidemiología.

En México se estima, que cada año se diagnostican alrededor de 5,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años (2), con una incidencia de 2.5 casos por cada 100,000 individuos menores de 15 años por año. En cuanto a los TSNC la máxima frecuencia se observa en la primera década de la vida.

En los Estados Unidos los TSNC conforman el 12% de las neoplasias malignas de la edad pediátrica y una incidencia de 25 a 40 casos por 1000,000 de niños (3).

El pico máximo de incidencia de los TSNC se encuentra en la primera década de la vida y muestra un segundo pico en adultos mayores.

Los TSNC en niños son más frecuentes en el sexo masculino, con una relación hombre: mujer de 1.17:1 (2, 23) Grafica 3, que se explica por una incidencia desproporcionadamente mayor de meduloblastoma y ependimoma en este sexo y para otro tipo de tumores, los géneros se afectan por igual. Tienen una incidencia igual para blancos y afroamericanos, excepto en los 3 primeros años de vida donde el porcentaje es mayor en blancos (10).

Durante los 2 primeros años, los tumores supratentoriales son más frecuentes, mientras que las lesiones infratentoriales son más comunes durante el resto de la primera década. En la adolescencia tardía y hasta la edad adulta es más común la localización supratentorial. Los tumores de histología embrionaria como meduloblastoma, PNET (tumor neuroectodérmico primitivo) y pineoblastoma ocurren casi exclusivamente en niños y adultos jóvenes, principalmente durante la primera década. Los gliomas de alto grado, incluido el glioblastoma multiforme, son mucho menos comunes en niños que en adultos (11).

Los Astrocitomas conforman el grupo mas grande, seguido por el meduloblastoma y el ependimoma, sin embargo se ha observado cambio en las tendencias de los tumores de sistema nervioso central en los últimos años.

Aspectos anatómicos:

Anatómicamente el SNC esta formado por el encéfalo, la médula y las meninges. El encéfalo esta formado por el cerebro, el tallo cerebral y el cerebelo. El cerebro, contiene dos hemisferios cerebrales y cada uno, se divide en cuatro lóbulos:

- Lóbulo frontal. Controla el razonamiento, las emociones, la resolución de problemas y el lenguaje (hablado) y el movimiento.
- Lóbulo parietal. Controla la sensibilidad del tacto, presión, dolor y temperatura.
- Lóbulo temporal. Controla la memoria, el sentido del oído, lenguaje (auditivo).
- Lóbulo occipital. Controla la visión.

El cerebro es el centro del pensamiento, la inteligencia, la memoria y las emociones. Controla los cinco sentidos, que incluyen el olfato, el tacto, el gusto, el oído y la vista; así como, el movimiento, la sensibilidad y regula las funciones vegetativas como la frecuencia cardiaca, respiratoria y la tensión arterial. La médula espinal es un conjunto de neuronas y tractos que a través de los nervios transmite la información entre el cuerpo y el cerebro y viceversa.

El cerebelo controla la coordinación y el equilibrio. El tronco encefálico, es la porción que se conecta el cerebelo con la médula espinal y a éstos con el cerebelo, mantiene la funciones vegetativas involuntarias esenciales para la vida. Las meninges son las membranas que rodean y protegen el cerebro y la médula espinal. Hay tres capas meníngeas que se denominan duramadre, aracnoides y piamadre (12).

Etiología de los TSNC.

La causa de los TSNC, es aún desconocida, se han vinculado causas genéticas en menos del 10% de lo casos (11) (Tabla 1). Se menciona de forma general dos tipos de factores predisponentes: genéticos (hereditarios) y ambientales (adquiridos) (13)

Dentro de lo síndrome hereditarios asociados se mencionan los siguientes:

El síndrome de Turcot es un trastorno autosómico dominante en el cual los pacientes desarrollan múltiples pólipos adenomatosos y tienen un mayor riesgo de tumores cerebrales primarios y cáncer colorrectal, existen dos subgrupos, el primero, que se debe a la mutación del gen APC, se asocia con un mayor riesgo de meduloblastoma y el segundo subgrupo, que está asociado con mutaciones en genes de reparación del apareamiento del ADN (PMS2, MLH1, MSH2, MSH6), desarrollan gliomas (14).

Los niños con síndrome de Li-Fraumeni, que es causado por mutaciones germinales en el gen TP53, desarrollan con mayor frecuencia gliomas de bajo o alto grado que pueden ser multifocales. También pueden desarrollar meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) o tumores del plexo coroideo (15).

Los niños con neurofibromatosis tipo 1 (NF1), debido a la mutación del gen NF1, están en riesgo de neurofibromas dérmicos y plexiformes, tienen un riesgo notablemente mayor de astrocitoma y estos son neoplasias de bajo grado que ocurren dentro de la vía óptica y involucran los nervios ópticos, el quiasma y las radiaciones ópticas (16). Los gliomas de bajo grado, que pueden experimentar una transformación maligna, también pueden ocurrir dentro de los hemisferios cerebrales, el tallo cerebral o el cerebelo.

La neurofibromatosis tipo 2, que resulta de mutaciones en el gen NF2, se asocia con meningiomas en el cerebro y la médula espinal y los schwannomas de los pares craneales, los nervios espinales y el sistema nervioso periférico.

Los schwannomas del nervio acústico bilateral están muy asociados con la neurofibromatosis tipo 2. Los gliomas y el también se presentan con mayor frecuencia y tienden a localizarse en la médula espinal.

El síndrome de carcinoma de células basales nevoide (NBCCS, síndrome de Gorlin) es el resultado de mutaciones en el gen PTCH1. Además de los carcinomas basocelulares múltiples, aproximadamente el 5% de los niños con NBCCS desarrollan meduloblastoma, con una edad máxima de inicio de 2 años (17)

Los niños con síndrome de predisposición tumoral rabdoide corren riesgo de sufrir un tumor rabdoideo teratoideo atípico del SNC, además de tumores rabdoideos extra-SNC, debido a la eliminación de la línea germinal o la mutación del gen complejo de remodelación de la cromatina SWI / SNF SMARCB19 o menos comúnmente SMARCA4.

Diversos tumores raros de SNC ocurren más frecuentemente asociados a desórdenes hereditarios específicos como los Astrocitomas subependimarios de células gigantes encontrados en la región anteromedial, cerca del foramen de Monro, son más frecuentes

en niños con esclerosis tuberosa debido a la mutación TSC1 y TSC2 que activa la vía de señalización del mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Los inhibidores de la vía mTOR disminuyen el tamaño de tumor y la frecuencia de convulsiones en estos pacientes.

Hay estudios que no demuestran influencia familiar en cuanto a la presencia de tumores de SNC.

Otros estudios reportan mayor riesgo de padecer tumores de SNC en una familia con historia de de cáncer óseo, leucemia y linfoma.

Niños con hermanos que padecen tumores de SNC tienen mayor riesgo de desarrollarlos (18).

Existen casos de familias con tumores embrionarios, gliomas y papilomas de plexos coroideos.

Otros factores asociados como la exposición a radiación ionizante esta bien documentada como una causa de tumores en SNC (19). Los meningiomas y Astrocitomas de alto grado se han observado después de la radiación craneal para cáncer que no son del SNC, como la leucemia aguda linfoblástica. El riesgo de segundas neoplasias es mayor en pacientes con síndromes hereditarios que tiene múltiples neoplasias primarias que se ve potenciada por la sensibilidad de la radiación ionizante.

Las exposiciones ambientales, incluyendo la dieta, el uso de teléfonos celulares (aunque este no esta bien estudiado), la asociación a poliomavirus (11), agentes químicos como pesticidas, fertilizantes, solventes, metales, así como mayor exposición a campos electromagnéticos, estos últimos sus principales fuentes son la red de suministro eléctrico y todos los aparatos eléctricos; pantallas de computadora, los dispositivos antirrobo y los sistemas de seguridad, teléfonos celulares, radio, televisión, radares y hornos de microondas. Estos campos inducen corrientes en el organismo que, dependiendo de su amplitud y frecuencia, pueden producir diversos efectos como calentamiento y sacudidas eléctricas (24).

Clasificación de los TSNC.

La clasificación de los TSNC ha tenido cambios a lo largo del tiempo, sin embargo desde el advenimiento de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los TSNC ha habido una mejora en el consenso.

El prototipo de clasificación se basó en el sistema propuesto por Bailey en 1926, basado en el origen celular introducido por el patólogo alemán Cushing. En 1949 Kernohan introduce el concepto de células gliales que progresan a malignidad con el paso del tiempo, criterio que avanza de grado 1 (benigno) hasta el grado 4 (más maligno), este fue aplicado para Astrocitomas, oligodendrogliomas y.

Posteriormente un grupo de neuropatólogos de la OMS amplió el concepto usando la misma escala de 1 a 4 para indicación de malignidad biológica (20). Tabla 2. Actualmente se encuentra la clasificación del 2016 de la OMS en donde integran a la clasificación alteraciones moleculares, que no mencionaremos en esta ocasión.

De acuerdo a su localización en la edad pediátrica predominan los tumores de localización infratentorial contrario a las localizaciones supratentoriales que son mayoritarias en adultos. Sólo durante el primer año de vida las localizaciones supratentoriales son más frecuentes. Aproximadamente el 50% de los tumores son infratentoriales (astrocitoma cerebeloso, meduloblastoma, y glioma de tronco); el 20% son selares o supraselares (craneofaringioma, gliomas quiasmático, talámico e hipotalámico y germinomas); y el 30% restante de localización hemisférica (Astrocitomas, oligodendroglioma, PNET, meningioma, tumores de plexos coroideos, tumores de la región pineal y tumores de extirpe neuronal o mixta)

En cuanto a la diseminación los tumores que tienen más propensión a diseminarse por el espacio subaracnoideo son el meduloblastoma y Tumor de Células Germinales. La IRM del neuroeje, permite ver la extensión del tumor y las áreas involucradas. El análisis del LCR: citología, glucosa y proteínas; la medición de marcadores tumorales en LCR pueden ser de utilidad para establecer el diagnóstico (20, 21, 22).

Debido a las técnicas citogenéticas e inmunohistoquímicas con inmunoperoxidasa y anticuerpos monoclonales actuales, se han identificado nuevos tipos y se han rechazado otros dentro de los tumores cerebrales ya clasificados, existen nuevos tipos como por ejemplo el tumor neuroepitelial disembrionárico, ganglioglioma infantil desmoplásico, PNET, el xantoastrocitoma pleomórfico y el neurocitoma central. Los espongioblastomas se incluyen en los gliomas y los astroblastomas en los ependimomas. El tumor teratoide rabdoide atípico maligno presenta una deleción o monosomía en el cromosoma 22, que los separa del PNET y meduloblastoma que presenta un isocromosoma 17q en el 50% de los casos.

Enfermedades hereditarias asociadas a tumores de sistema nervioso central (SNC)		
Síndrome	Genes	Tipo de tumor de SNC
Cowden	PTEN	Gangliocitoma displásico del cerebelo (Lhermitte-Duclos)
Retinoblastoma hereditario	RB1	Pinealoblastoma, glioma, meningioma.
Li-Fraumeni	TP53	Múltiples tumores de SNC, PNET supratentorial, meduloblastoma y astrocitoma.
Neurofibromatosis tipo 1	NF1	Neurofibroma, glioma del nervio óptico, astrocitoma.
Neurofibromatosis tipo 2	NF2	Shwannoma periférico y acústico, meningioma,.
Síndrome de Gorlin	PTCH1	Meduloblastoma, meningiomas.
Rubenstein-Taybi	CREBBP	Meduloblastoma, oligodendrioglioma, meningioma.
Esclerosis tuberosa	TSC1, TSC2	Astrocitoma subependimario de células gigantes.
Turcot	APC	Meduloblastoma.
	MLH1, PMS2, MSH2, MSH6	Astrocitoma y.
Von Hippel-Lindau	VHL	Hemangioblastoma.
Síndrome de predisposición a tumor rabdoide	SMARCB1, SMARCA4	Tumor teratoide rabdoide atípico maligno.

Tabla 1. Enfermedades hereditarias asociadas a TSNC.

Tumores de tejido neuroepitelial.

A. Astrocitomas

- 1. Astrocitoma pilocítico y pilomixóide.**
- 2. Astrocitoma de células gigantes subependimario.**
- 3. Xantastrocitoma pleomórfico.**
- 4. Astrocitoma difuso.**
- 5. Astrocitoma anaplásico.**
- 6. Glioblastoma.**
- 7. Gliomatosis cerebro.**

B. Tumores Oligodendrogliales.

- 1. Oligodendroglioma.**
- 2. Oligodendroglioma anaplásico.**

C. Tumores oligoastrocíticos.

- 1. Oligoastrocitoma.**
- 2. Oligoastrocitoma anaplásico**

D. Tumores ependimarios.

- 1. Subependimoma.**
- 2. Ependimoma mixopapilar.**
- 3. Ependimoma.**
- 4. Ependimoma anaplásico.**

E. Tumor de plexos coroides.

- 1. Papiloma de plexos coroides.**
- 2. Papiloma de plexos coroides atípico.**
- 3. Carcinoma de plexos coroides.**

F. Otros tumores neuroepiteliales.

- 1. Astroblastoma.**
- 2. Glioma coriideo del tercer ventrículo.**
- 3. Glioma angiocéntrico.**

G. Tumores neurogliales mixtos y neuronal.

- 1. Gangliocitoma displásico del cerebelo.**
- 2. Astrocitoma/ganglioglioma desmoplásico infantil.**
- 3. Tumor neuroepitelial disembrionálico.**
- 4. Ganglioglioma.**
- 5. Ganglioglioma anaplásico.**

6. Otros (neurocitoma central, neurocitoma extraventricular, liponeurocitoma cerebelar, tumor glioneuronal papilar, tumor glioneuronal en forma de roseta del cuarto ventrículo, paraganglioma.

H. Tumor de la región pineal.

1. Pineocitoma.

2. Tumor parenquimatoso pineal o de diferenciación intermedia.

3. Pinealoblastoma.

4. Tumor papilar de la región pineal.

I. Tumor embrionario.

1. Meduloblastoma

a. Meduloblastoma desmoplásico/nodular.

b. Meduloblastoma con extensa nodularidad.

c. Meduloblastoma anaplásico.

d. Meduloblastoma de células grandes.

2. TNEP del SNC.

a. Neuroblastoma de SNC.

b. Ganglioneuroblastoma.

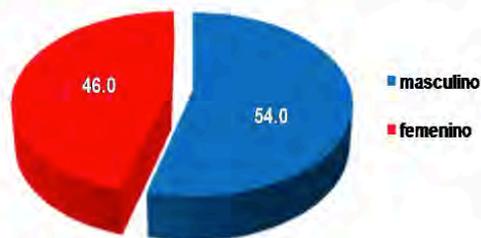
c. Meduloepitelioma.

d. Ependimoblastoma.

3. Tumor teratoide rabdoide atípico maligno.

Tabla 2. Clasificación de la OMS de TSNC (Únicamente tumores neuroepiteliales)

Neoplasias del sistema nervioso central e intraespinales e intracraneales en menores de 20 años según sexo. Unidades Médicas Acreditadas. Secretaría de Salud, 2005-2010



Gráfica 3. Distribución por sexo de los TSNC. Fuente: CENAVE/DGE/RCNA 2005-2010

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores de sistema nervioso central, representan la segunda neoplasia maligna más frecuente de la edad pediátrica. Sin contar con datos precisos, hemos observado cambios en la frecuencia de algunos subtipos histológicos a lo largo de los años. Lo anterior es relevante debido a que estos cambios pueden deberse a la exposiciones a nuevos agentes ambientales a los que los niños no se exponían previamente.

Hasta el momento no se cuenta con una base de datos donde se documente los cambios epidemiológicos de estos tumores.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿ Cuáles son los cambios en la frecuencia y tendencia de los distintos tipos histológicos de tumores de sistema nervioso central (SNC) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) en los últimos 25 años?

JUSTIFICACION

Los TSNC se han asociado con síndromes genéticos, exposición a radiaciones, agentes químicos y virus, entre otros, aunque realmente su etiología se desconoce.

En los últimos 10 años hemos observado variación en la incidencia de ciertos tipos histológicos, particularmente incremento en el número de casos de gliomas difusos de puente y tumores germinales del sistema nervioso central, sin embargo desconocemos las cifras reales.

Identificar cambios en las frecuencias y tendencias de una neoplasia puede ser un elemento orientador en cuanto a la posible existencia de cambios en la exposición agentes ambientales, como podrían ser campos electromagnéticos, la dieta, agentes infecciosos, etc.

Nuestro análisis de las variaciones en las tendencias de los TSNC generará información que desconocemos como un primer paso en la búsqueda de posibles causas que pudieran estar condicionando estos cambios a través del tiempo.

OBJETIVOS

General

- Determinar los cambios en la frecuencia y tendencia de los tumores de sistema nervioso central.

Específicos

- Elaborar una base de datos con todos los casos de tumores de SNC registrados desde enero de 1993 hasta diciembre 2017.
- Calcular la incidencia anual de cada uno de los subtipos histológicos de tumores del SNC.
- Graficar la tendencia de cada subtipo histológico a lo largo del periodo de 25 años.
- Analizar los cambios en la incidencia de los distintos tipos histológicos a lo largo del tiempo y establecer si hay diferencias significativas.

METODOLOGIA

Universo

- Pacientes con TSNC diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) de 1993-2017.

Criterios de inclusión

- Edad 0 a 18 años.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico comprobado por estudio histopatológico

Criterios de exclusión

- Ninguno

Diseño de estudio

- Observacional
- Descriptivo
- Retrospectivo.

Tipo de estudio

- Estudio de tendencia.

Tamaño de la muestra

- No aplica cálculo de tamaño muestral, dado que incluiremos todos los casos registrados en el periodo de 25 años analizado.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Masculino Femenino	Nominal 1= masculino 2= femenino
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido por el lactante o preescolar al momento de la entrevista.	Años y meses	Nominal 0= menor de un año 1, 2, etc.= solo años cumplidos
Diagnóstico	Hoja forma N° 71 del Hospital Infantil de México	Reporte histopatológico	Cualitativa, politómica

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará recolección de datos en una hoja de calculo del programa estadístico Excel, obtenidos de expedientes clínicos. Posteriormente serán analizados obteniendo con ello gráficos y tablas para la realización del análisis de los resultados.

Se obtendrán frecuencias y porcentajes, medias, medianas, rango, DE de las variables analizadas, analizaremos las tendencias con base en los gráficos de frecuencias por año y a lo largo de los 25 años.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo no pondrá en riesgo la confidencialidad ni la moral de ningún paciente físico, ya que este es un estudio retrospectivo en donde se realizó revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central y se mantendrá la confidencialidad.

RESULTADOS

Durante el periodo de 25 años analizado identificamos un total de 6534 neoplasias, de las cuales 881 fueron tumores del Sistema Nervioso Central, lo que corresponde al 13.48%. De estos 881 casos 461 (52.32%) fueron masculinos y 420 (47.67%) femeninos con una relación de 1.09:1; la mediana de edad fue de 7 años, con media de 7.03 años y rango de 0 a 17 años.

La edad media de presentación por histologías se encontró para Astrocitomas de Alto Grado (AAG) de 9.01 años, con mediana de 8.6 años (rango de 3 a 14 años), los Astrocitomas de Bajo Grado (ABG) media de 7.08 años, mediana de 6.68 años (rango de 2 a 13 años); en el Meduloblastoma se encontró una media de 5.9 años, mediana de 6.68 años (rango de 2 a 10 años); los Ependimomas con media de edad 6.64 años, mediana 4.8 años (rango de 2 a 10 años); Tumores de Células germinales media de 10.4 años, mediana 6.4 años (rango de 4 a 17 años); Glioma de puente media de 7.42 años, mediana 7.2 años (rango de 3 a 13 años).

El número total de casos de TSNC por año fue en promedio de 35, con un rango de 21 a 64 y desviación estándar de 9.31. El año con menor número de TSNC fue 2010 (21 casos) y el que registramos la cifra más alta fue 2016 (64 casos) (Grafica 4).

Con respecto a los subtipos histológicos, se agruparon de acuerdo a su estirpe histológica (Grafica 5) registrándose los Astrocitomas de Alto y de Bajo Grado, Meduloblastoma, Ependimoma, Tumores de Células Germinales (TCG), Gliomas de Tallo, Tumores Neurogliales y Neuronal (TNGyN), Tumores de Plexos Coroideos (TPC), Tumor Neuroectodermico Primitivo (TNEP), Tumor Teratode Rabdoide Atipico (TTRA); los Astrocitomas fueron la estirpe más frecuente, con 339 casos (38.47%), seguidos por el meduloblastoma con 161 (18.27%) los ependimomas 118 (13.5%), los Tumores de Células Germinales 84 (9.53%) y los Gliomas de Tallo 46 (5%) (Tabla 3).

Tendencias.

A lo largo del periodo de 25 años estudiado, la distribución de frecuencias y proporciones por año si tuvo variaciones. Los Astrocitomas mostraron un incremento en la cifra total, pero la proporción en los últimos 5 años se mantuvo en 35.4%; el Meduloblastoma su

proporción fue de 20.2%, los Ependimomas la proporción fue de 7.6%, la proporción de los Tumores de Células Germinales en 12% y Gliomas de tallo en 9.4%.

En la grafica de tendencias por subtipo histológico se observa que los Tumores de origen Neuroglial y Neuronal (TNGyN) han aumentado, mostrando una tendencia al incremento, los primeros 15 años se reportaron 7 casos y en la última década se reportaron 19 casos, la proporción aumento a un 73%. Los Tumores de Células Germinales ha mostrado una frecuencia relativamente constante en los primeros 15 años (41 casos), con incremento de casos en los últimos 10 años (43 casos).

La figura 1 muestra la tendencia por subtipo histológico a los largo del tiempo analizado. Se observa que hay tendencia al incremento en la cifra total y proporción de Astrocitomas de bajo grado, con disminución en el total de Astrocitomas de alto grado, presenta un aumento de los Gliomas de Tallo. Los Tumores de Células Germinales presentan una tendencia constante hasta el año 2012, donde se observa una elevación de casos (29 casos) representando el 35% de esta estipe histológica.

Los Ependimomas disminuyeron en los últimos 5 años, se registraron 19 casos (16%), comparado a los 99 casos (83.89%) reportados previamente .

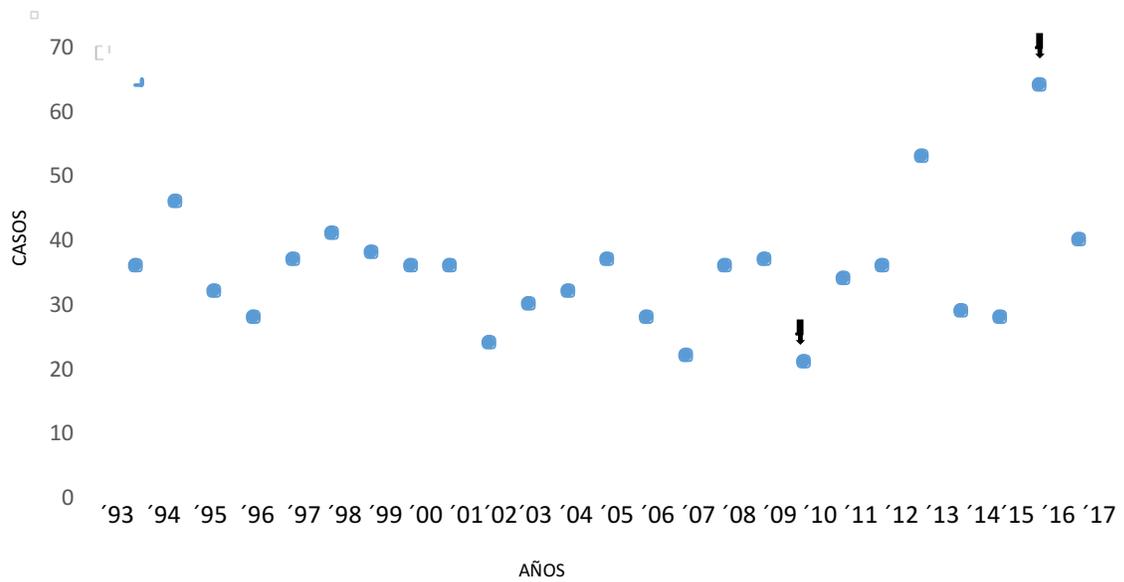
En cuanto a los tumores de plexos cuentan con una tendencia sin variaciones a lo largo del tiempo.

De acuerdo al genero no presento variaciones significativas en general, para los ABG y el Ependimoma presentaron un aumento progresivo en los últimos 10 años para el sexo femenino, en el periodo estudiado se registraron 139 femeninos y 121 masculinos en ABG con una relación de 0.8:1, el Ependimoma presentó 69 masculinos y 47 femenino, pero en últimos 10 años la relación presento variación representado por 27 femeninos y 14 masculinos con una relación de 0.5:1 (Figura 2).

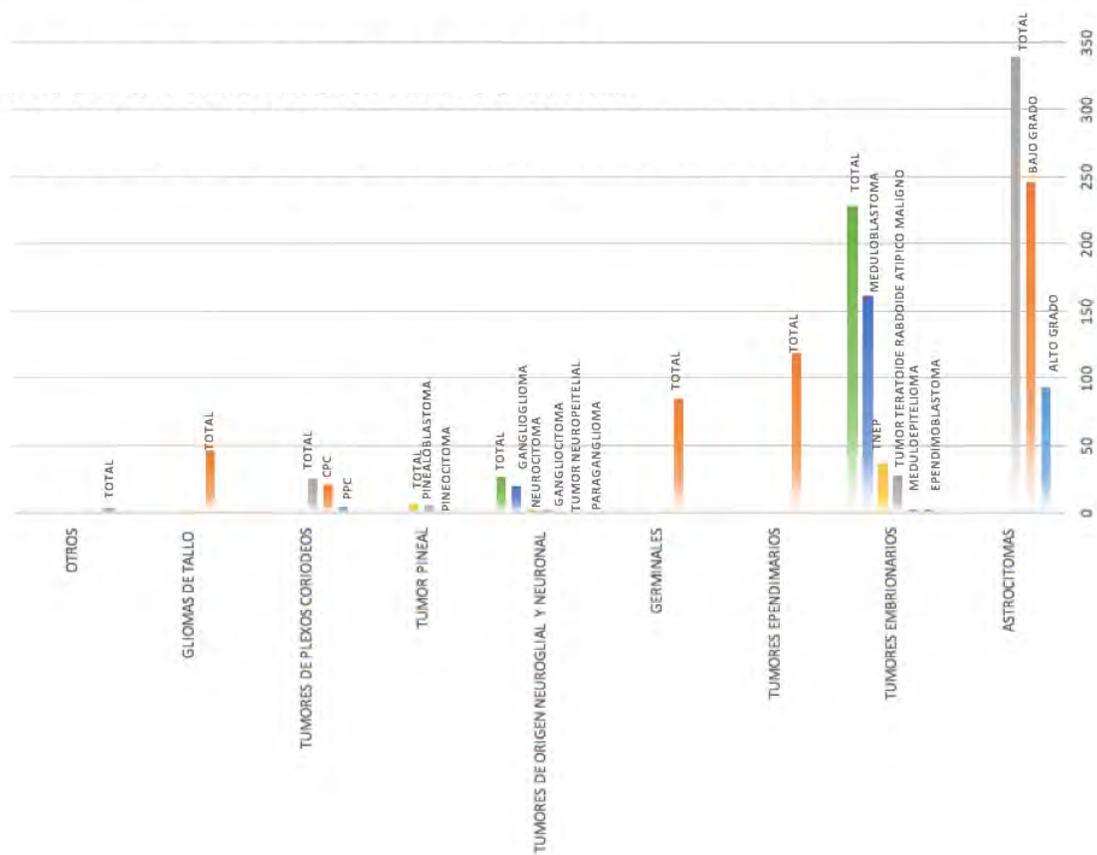
**DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO AL SUBTIPO
HISTOLÓGICO HIMFG 1993-2017**

<i>HISTOLOGIA</i>	CASOS	MASCULINOS	FEMENINOS
<i>AAG</i>	78	9%	42 (4.8%)
<i>ABG</i>	261	30%	121(14%)
<i>MB</i>	161	18%	106(12%)
<i>EPENDIMOMAS</i>	118	13%	69 (8%)
<i>TCG</i>	84	10%	52 (6%)
<i>GLIOMAS</i>	46	5%	23 (2.5%)
<i>TNEP</i>	36	4%	19(2%)
<i>TPC</i>	25	3%	19 (2.3%)
<i>TNGyN</i>	26	3%	7 (0.8%)
<i>TTRA</i>	27	3%	1(0.1%)
<i>TUMOR PINEAL</i>	7	1%	6(0.9%)
<i>OTROS</i>	12	1%	6(0.5%)
<i>TOTAL</i>	881	100%	461

Tabla 3. Distribución de acuerdo al subtipo histológico HIMFG 1993-2017. AAG: Astrocitoma de Alto Grado, ABG: Astrocitoma de Bajo Grado, MB: Meduloblastoma, TCG: Tumor de Células Germinales, TNEP: Tumor Neuroectodermico Primitivo, TCP: Tumor de Plexos Coroideos, TNGyN: Tumor de la Neuroglia y Neuronal.



Grafica 4. Curva de casos registrados por año, menor número de TSNC fue 2010 representado por 21 casos (flecha) y el que registramos la cifra más alta fue 2016 registrando 64 casos (flecha).



Grafica 5. Tipos de TSNC registrados en el Hospital Infantil de México de 1993-2017. CPC: Carcinoma de Plexos Corioides, PPC: Papiloma de Plexos Corioides, TNEP: Tumor Neuroectodermico Primitivo.

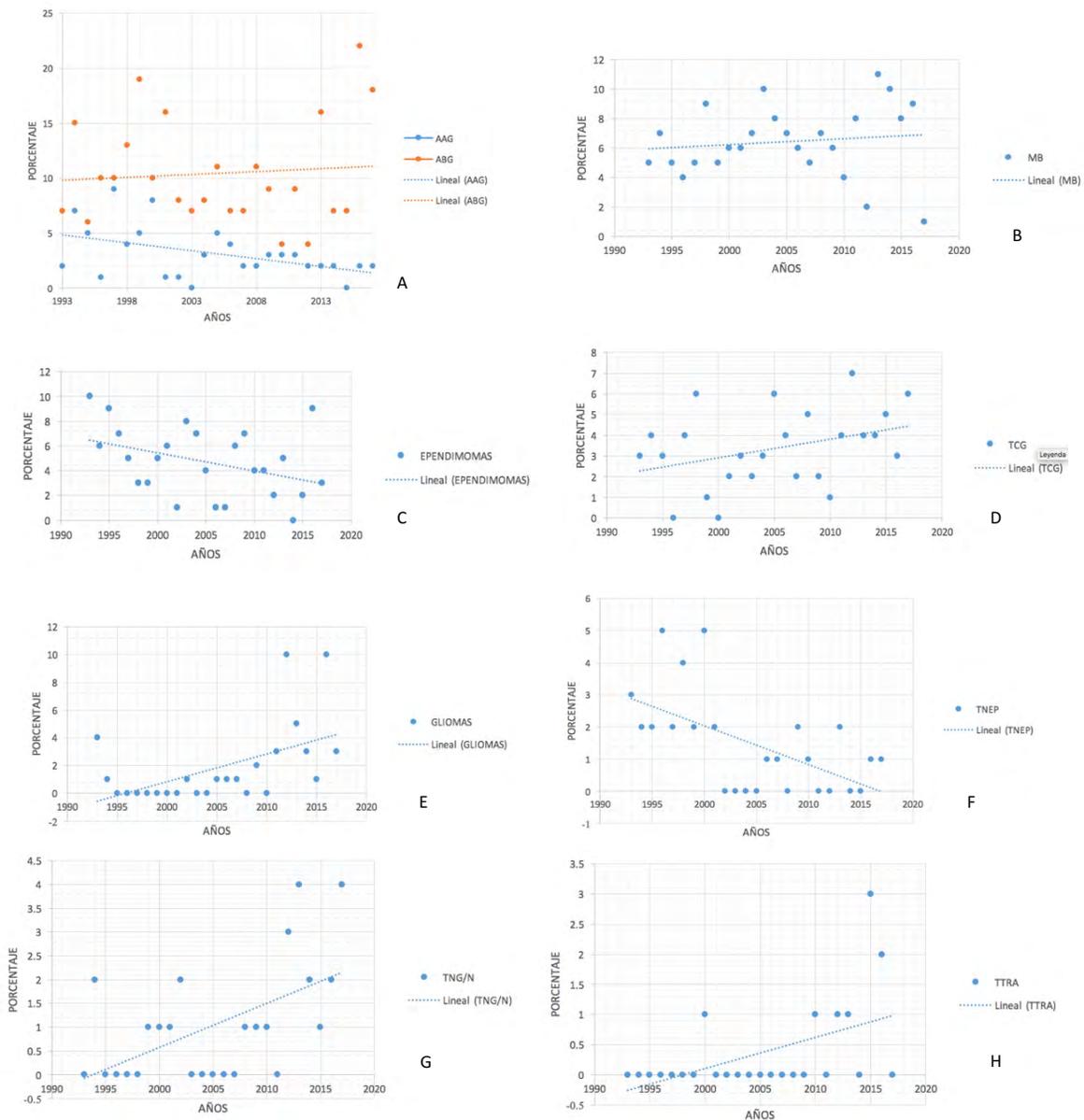


Figura 1. Tendencias de los TSNC mas frecuentes HIMFG 1993-2017. En general se observa una tendencia hacia la alta, los AAG presenta una caída en los últimos 10 años, se observa lo mismo para Ependimomas y TNEP (C y F); los tipos histológicos que mostraron una tendencia marcada hacia arriba son los ABG, Gliomas de Tallo, TCG, TNGyN, TTRA (A, D, E, G y H). AAG: Astrocitoma de Alto Grado, ABG: Astrocitoma de Bajo Grado, MB: Meduloblastoma, TCG: Tumor de Células Germinales, TNEP: Tumor Neuroectodermico Primitivo, TCP: Tumor de Plexos Coroideos, TNGyN: Tumor de la Neuroglia y Neuronal.

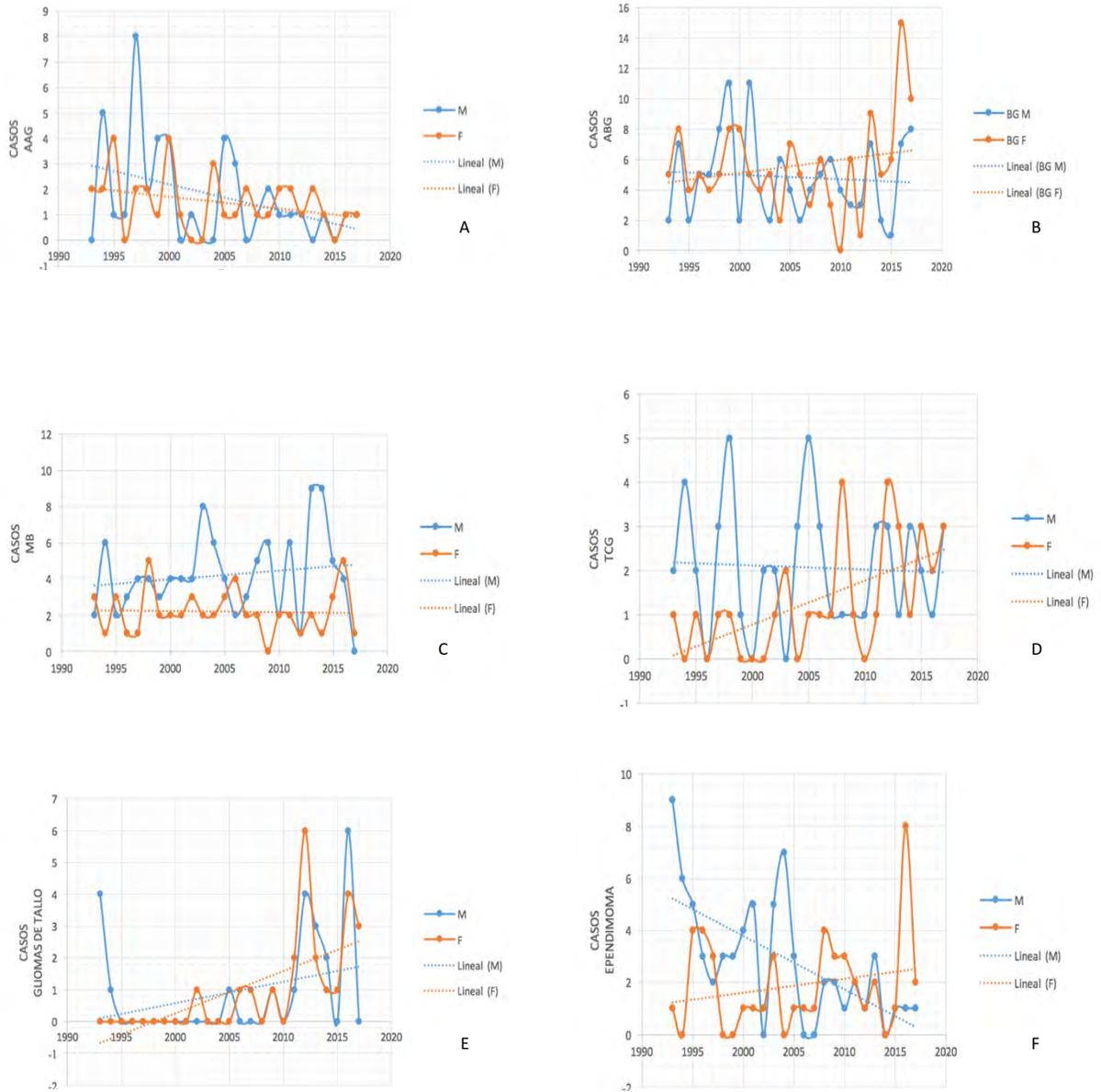


Figura 2. Tendencias del género en TSNC HIMFG 1993-2017. Los ABG y el Ependimoma presenta cambios en la relación al género, con aumento de presentación en el sexo femenino a lo largo del tiempo estudiado con respecto a las demás histologías que no presentan variaciones (B y F). AAG: Astrocitoma de Alto Grado, ABG: Astrocitoma de Bajo Grado, MB: Meduloblastoma, TCG: Tumor de Células Germinales, TNEP: Tumor Neuroectodermico Primitivo, TCP: Tumor de Plexos Coroideos, TNGyN: Tumor de la Neuroglia y Neuronal.

DISCUSIÓN

En nuestro hospital al igual que lo descrito en países industrializados, los TSNC representan la segunda neoplasia maligna de la edad pediátrica, precedida por las leucemias.

Existen pocos trabajos en los que se analicen los cambios en las frecuencias y tendencias de los TSNC. En nuestra búsqueda de la literatura encontramos que Bhurgri et al., en 2011 realizó un estudio para evaluar los patrones de malignidad de los TSNC en adultos en la población de Asia, encontrando que la incidencia de neoplasias malignas del SNC es estable en los hombres y aumenta gradualmente en las mujeres, este patrón lo observamos para los Astrocitomas de Bajo Grado a partir del 2010, Bhurgri et al., hace mención que los Astrocitomas continúan siendo la variedad histológica más común y afectan a un grupo de edad más joven (25), en el HIMFG la estadística para este tipo de histología es semejante a lo reportado en la literatura; Parkin et al., en el 2005 realizaron un estudio sobre la incidencia de TSNC, observando que la incidencia más alta en TSNC fue en áreas desarrolladas (Australia / Nueva Zelanda, Europa y América del Norte) y la más baja en África y las islas del Pacífico, mencionando que la disponibilidad de instalaciones de diagnóstico es de inmensa importancia para determinar la incidencia de neoplasias malignas del SNC, y la baja incidencia en los países en desarrollo puede reflejar la falta de instrumentos para el diagnóstico adecuado (26).

Los 881 casos reportados representan el 13.48% de las neoplasias registradas a largo de 25 años, la relación entre masculino y femenino fue de 1.09:1, asemejando a lo reportado por el CENSIA 2013-2018 (2, 23) en este mencionan que son más frecuentes en el sexo masculino, con una relación hombre:mujer de 1.17:1, explicada por una incidencia desproporcionadamente mayor de Meduloblastoma y Ependimoma en este sexo, sin embargo encontramos que en nuestra población es similar para el Meduloblastoma, no así para el Ependimoma donde se observa una tendencia hacia la alta del sexo femenino y baja para el masculino en los últimos 5 años, empero es importante mencionar la disminución de la incidencia de estos tumores en los últimos 10 años.

En cuanto a los Tumores de Plexos Corioides mantiene una frecuencia estable, este tipo histológico es raro en la edad pediátrica, representa el 2.8% de los TSNC analizados, correspondiendo a la bibliografía que describe menos del 4%.

No se observan cambios significativos en número total de casos que se atiende en el Hospital Infantil de México a lo largo de 25 años, esto no significa que no se presenten más casos de TSNC en México, sino que la capacidad de atención realmente no ha incrementado en nuestro hospital, sin embargo hay muchos más centros de oncología pediátrica que atienden estos pacientes.

CONCLUSIÓN

Los TSNC en nuestro hospital han mostrado variaciones claras en cuanto a las frecuencias de los diferentes subtipos histológicos a través del tiempo, que se reflejan en cambios significativos en la tendencia de alguno de ellos.

Las variedades histológicas que mostraron clara tendencia a la baja en su incidencia son el Ependimoma, los AAG y el TNEP.

Las estirpes histológicas que han mostrado incremento en la tendencia son los ABG, Gliomas de Tallo, TCG, TNG/N, TTRA y el Meduloblastoma.

Ciertos tumores como los Gliomas de Tallo y los Tumores de Células Germinales han ido en aumento, los TNG/N y el TTRA se reportaron en la última década y se han mantenido hasta el momento, esto se podría relacionar con el cambio del estilo de vida, así como mayor exposición a campos electromagnéticos.

Existe una mayor frecuencia de presentación de los casos en el sexo femenino en los ABG en los últimos 5 años y el Ependimoma, cambiando el patrón de presentación de estos tumores, con el resto de los tipos histológicos los géneros se afectan por igual.

No se observan cambios significativos en número total de casos que se atiende en el Hospital Infantil de México a lo largo de 25 años, esto no significa que no se presenten más casos de TSNC en México, sino que la capacidad de atención realmente no ha incrementado en nuestro hospital, sin embargo hay muchos más centros de oncología pediátrica que atienden estos pacientes. Este trabajo servirá como base para la comprensión de la naturaleza biológica y los factores de riesgo prevalentes en nuestra población.

LIMITACIONES DE ESTUDIO

El presente estudio no presenta alguna limitación para su desarrollo y la obtención de los resultados.

CRONOLOGÍA DE ACTIVIDADES

	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Revisión bibliográfica	X	X	X	X				
Recolección de datos			X	X	X	X	X	
Procesamiento muestras				X	X	X	X	X
Obtención resultados								X
Elaboración base de datos	x	x	x	x	x	x		
Análisis estadístico								X
Análisis de resultados								X
Discusión y conclusiones								X
Presentación de tesis								x

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
2. *Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018.*
3. CBTRUS “Central Brain Tumor Registry of the United States” 2007-2008.
4. National Library of Medicine. Central Nervous System Neoplasms-MeSH [Internet]. Medical Subject Heading. 2015 p. 1.
5. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al.: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131 (6): 803-20, 2016.
7. B.J. McCarthy, C. Kruchko, T.A. Dolecek, The impact of the Benign Brain Tumor Cancer Registries Amendment Act (Public Law 107–260) on non-malignant brain and central nervous system tumor incidence trends, *J. Registry Manag.* 40 (2013) 32–35.
8. European Network of Cancer Registries, Recommendations for Coding Tumours of the Brain and Central Nervous System, (1998).
9. Secretaria de Salud. Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. Secretaría de Prevención y Promoción de la Salud, editor. México: Dirección General de Epidemiología; 2011. 1-159 p.
10. Bleyer WA. Epidemiologic impact of children with brain tumors. *Childs Nerv Syst* 1999;15:758–763.
11. Principles and practice of pediatric oncology, editors, Philip A. Pizzo, David G. Poplack; et al. Seventh edition.
12. Afifi A, Bergman R. Neuroanatomía funcional. Texto y atlas. Segunda. México: Mc Graw Hill; 2006. 1-477 p.
13. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Tumor del sistema nervioso central - cáncer infantil: Estadísticas | Cancer.Net [Internet]. 2014.
14. Taylor MD, Mainprize TG, Rutka JT. Molecular insight into medulloblastoma and central nervous system primitive neuroectodermal tumor biology from hereditary syndromes: a review. *Neurosurgery* 2000;47:888–901.

15. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233–1238.
16. Hottinger AF, Khakoo Y. Neurooncology of familial cancer syndromes. *J Child Neurol* 2009;24(12):1526–1535.
17. Lam C, Ou JC, Billingsley EM. “PTCH”-ing it together: a basal cell nevus syndrome review. *Dermatol Surg* 2013;39(11):1557–1572.
18. Kuijten RR, Bunin GR. Risk factors for childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:277–288.
19. Ron E, Modan B, Boice JD Jr, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;319:1033–1039.
20. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
21. Martínez-González MJ, García-Ribes A, Garaizar-Axpe C. Tumores cerebrales infantiles: diagnóstico y semiología neurológica. En: Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neurología Pediátrica, editores. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Primera.* Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 203-9.
22. López-Aguilar E, Sepúlveda-Vildósola AC, Rioscovian-Soto AP, Diego-Pérez-Ramírez J, Siordia-Reyes G. Tumores cerebrales en pediatría. Estado actual del diagnóstico y tratamiento. *GAMO.* 2011; 10(Num 1):41-5.
23. CENAVE/DGE/RCNA 2005-2010
24. Organization WH. OMS | ¿Qué son los campos electromagnéticos? [Internet]. World Health Organization; 2015.
25. Bhurgri et.al., Trends and Morphology of Central Nervous System Malignancies in Karachi, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 12, 2013-2017
26. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, and Thomas DB, eds. (2002), *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII.* IARC Scientific Publications No.155, Lyon, IARC.

ANEXO

