

TUMORES PEDIÁTRICOS

Recalde Vizcay E., Ramos Albiac M., Micó S., Garre J., Giralt J.

Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los tumores pediátricos tienen una baja incidencia y una alta tasa de curación, es por esto que las toxicidades tardías deben tenerse en cuenta a la hora de elegir una estrategia terapéutica. La decisión de tratamiento dependerá de:

- Su eficacia según la evidencia científica disponible.
- Las potenciales toxicidades agudas y tardías en función de la dosis, el fraccionamiento, el volumen a irradiar, la edad del paciente, interacción con otros tratamientos, posible predisposición a una mayor radiosensibilidad.

La baja incidencia de estos tumores y las particularidades de los pacientes pediátricos hacen que su manejo frecuentemente esté incluido dentro de un protocolo nacional o internacional (como el grupo de trabajo europeo SIOPE o el norteamericano COG), con el objetivo de dar el mejor tratamiento posible y generar evidencia prospectiva de calidad.

Tras la situación de pandemia por SARS-Cov 2, el grupo de trabajo de la SIOPE publicó unas recomendaciones específicas para los tumores pediátricos de cara al manejo óptimo de estos pacientes en situación de falta de recursos de radioterapia.¹

- mantener las recomendaciones estándar lo máximo posible
- derivar a otro centro con similar experiencia en radioterapia pediátrica
- priorizar los tratamientos de aquellos pacientes con tumores donde la radioterapia tiene un mayor beneficio
- utilizar la quimioterapia como herramienta para posponer el inicio de la radioterapia en aquellos casos en los que no suponga un perjuicio para el paciente en cuanto a la eficacia del tratamiento
- vigilancia activa en aquellos tumores de bajo grado si se considera clínicamente adecuado
- considerar esquemas hipofraccionados de radioterapia sólo para pacientes seleccionados con previsible mal pronóstico.

La incidencia de estas entidades depende de la edad del paciente, por lo que en este capítulo se revisarán las patologías pediátricas más frecuentemente tratadas con radioterapia, por el orden aproximado de incidencia en la población pediátrica española según datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) – Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SEHOP).²

1. MEDULOBLASTOMA

EPIDEMIOLOGÍA

El meduloblastoma supone un 25% de todos los tumores del sistema nervioso central infantiles. Presenta dos picos de incidencia, el primero entre los 3 y 4 años y el segundo entre los 8 y 9 años.

En los niños la localización más frecuente es central, a nivel de 4º ventrículo o el vermis. En adolescentes/adultos suele ser más periférico (hemisferios cerebelosos).

HISTOLOGÍA

La clasificación histológica del meduloblastoma incluye el clásico, el desmoplásico/nodular, el de modularidad extensa y el de células grandes/anaplásico.

Uno de los avances recientes en esta patología es la descripción de los Subgrupos moleculares en función de patrones de metilación del DNA y transcriptoma del genoma. Actualmente se reconocen 4 según la clasificación de la OMS de 2021:⁵

- Activación WNT → Buen pronóstico
- Activación SHH (TP53 mutado o no) → Pronóstico intermedio
- Grupo 3 (no-WNT/no-activación-SHH, frecuentemente MYC amplificado) → Mal pronóstico
- Grupo 4 (no-WNT/no-activación-SHH, asociado a NMYC amplificado, isocromosoma 17q) → Pronóstico intermedio

Otros defectos genéticos somáticos a evaluar basados en iFISH o array: número de copias (amplificación) de MYC y MYCN y estatus del cromosoma 6 (monosomía).

Genes a valorar en el tumor: CTNNB1, TP53, SMO, PTCH1, SUFU, ELP1, GPR161, APC, BRCA2, PALB2.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica más habitual es cefalea y vómitos (80%) secundarios a hidrocefalia obstructiva. La elevación de presión intracraneal lleva a papiledema y pérdida de visión. Los tumores de línea media causan ataxia o inestabilidad.

DIAGNÓSTICO

La clínica de presentación suele motivar la realización de un TC craneal urgente, que puede evidenciar una masa en fosa posterior o hidrocefalia, pero para el correcto diagnóstico y estadiaje requieren de una RM cerebral y espinal completa que incluya completamente el saco dural ya que este tumor puede diseminarse por el neuroeje.³

Cuando los hallazgos de neurorradiología son altamente sugestivos de meduloblastoma, está indicada la máxima resección posible del tumor, la confirmación anatomopatológica prequirúrgica no es obligatoria y se realiza tras la intervención sobre el tumor resecado. En el acto quirúrgico debe enviarse una muestra de LCR para una primera citología. Posteriormente se debe realizar una PL para una segunda muestra de LCR a los 14 días de la cirugía, ya que la situación de hidrocefalia puede contraindicar la realización de la PL prequirúrgicamente.

ESTADIFICACIÓN

El estadiaje del meduloblastoma es pre y post quirúrgico. La RM prequirúrgica sirve para la estadificación de Chang (ver **tabla 1**) y la planificación de la cirugía.

Tabla 1. Estadiaje de Chang.⁴

T: extensión local	
T1	< 3cm, limitado a cerebelo, techo del IV ventrículo o hemisferios
T2	> 3cm, invade estructuras adyacentes / ocupa parcialmente el techo del IV ventrículo
T3	a: Invasión de 2 estructuras adyacentes / ocupación completa del IV ventrículo, extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o Luschka, produciendo hidrocefalia b: crece desde el suelo del IV ventrículo o del tronco u ocupa el IV ventrículo
T4	Afectación del tronco, afectación del III ventrículo o del mesencéfalo o afectación de la médula espinal.
M: extensión a distancia	
M0	Ausencia de metástasis
M1	Presencia de blastos en LCR
M2	Implantes microscópicos meníngeos en fosa posterior o supratentoriales
M3	Implantes meníngeos en columna espinal
M4	Metástasis fuera de SNC

La RM postquirúrgica debe realizarse a las 72h de la misma e identifica posibles restos tumorales. La estadificación postquirúrgica diferencia dos tipos de pacientes por edad (menores/mayores de 3-5 años) y se clasifican en diferentes grupos de riesgo según histología, características moleculares, enfermedad metastásica y presencia de resto tumoral tras la resección quirúrgica (ver **Tabla 2**).

Tabla 2. Grupos de riesgo por edad (adaptado)

edad	riesgo	Molecular	histologia	tumor residual	metastasis
------	--------	-----------	------------	----------------	------------

<3-5 años	BAJO	SHH-TP53 wt MYC/MYCN na	DN/NE	cualquiera	cualquiera
	ESTÁNDAR	no - WTN no - SHH	clásica	<1.5 cm ²	M0
	ALTO	TP53 mutado MYC/MYCN amplificado	DN/NE	cualquiera	cualquiera
		no-SHH no-WNT	clásica	≥1.5cm ²	cualquiera
		no-SHH no-WNT	clásica	<1.5 cm ²	M+
		MYC amplificado	clásica	cualquiera	cualquiera
		cualquiera	CG/A	cualquiera	cualquiera
>3-5 años	BAJO	subgrupo WTN <16 años TP53 wt, MYCN na	DN clásica	<1.5 cm ²	M0
	ESTÁNDAR	TP53 wt, MYCN na	DN clásica	cualquiera	M+ <16 años M0 >16 años
		WNT cualquier edad de R no bajo	cualquiera	≥1.5cm ²	M0
		no-WNT sin características biológicas de alto R	DN clásica	cualquiera	cualquiera
	ALTO	TP53 mutado MYCN/MYC amplificado	DN clásica	cualquiera	cualquiera
		cualquiera	clásica	≥1.5cm ²	M+
		cualquiera no-WNT o WNT >16 años	cualquiera	<1.5 cm ²	M+
		MYC amplificado	cualquiera	cualquiera	cualquiera
		cualquiera no-WNT	CG/A	cualquiera	cualquiera

wt: wild type (no mutado) na: no amplificado DN: desmoplásico/nodular NE: nodularidad extendida CG/A: células grandes/anaplásico

TRATAMIENTO

Ante un diagnóstico de meduloblastoma, el abordaje inicial debe ser la resección quirúrgica mediante craneotomía de fosa posterior, que permite el diagnóstico anatomopatológico y resolución de la clínica de hidrocefalia obstructiva y compresión del tronco. Como hemos visto, el grado de resección tumoral es uno de los determinantes de riesgo para decidir el tratamiento posterior.

La cirugía se continúa de radioterapia craneoespinal (CSI – craniospinal irradiation – incluyendo todas las meninges tanto a nivel craneal como espinal hasta la parte inferior del saco tecal, habitualmente situado entre S2-S3), a iniciar a durante los 28-30 días postcirugía (máximo a los 40 días). Se administra un boost en el lecho del tumor primario.

- GTV: todo el tumor en RM preoperatoria y el resto tumoral en RM postoperatoria, sin incluir cambios quirúrgicos que no incluían al tumor.
- CTV: 0,5-1 cm de extensión del GTV sin incluir estructuras neuroanatómicas donde no haya evidencia de invasión tumoral.

La indicación de radioterapia según el grupo de riesgo:

Menores de 3-5 años: Se intenta evitar la radioterapia y hacer tratamiento sistémico, que suele incluir fármacos intratecales en combinación con altas dosis de quimioterapia endovenosa.

Bajo riesgo riesgo (WNT, TP53 WT, MYCN no amplificado, no metastásicos, <16 años): Reciben irradiación craneoespinal a dosis reducida (23,4 Gy en 13 fracciones) + Irradiación del lecho tumoral hasta una dosis total de 54-55,8 Gy en 30-31 fracciones. Estos pacientes tienen una supervivencia excelente independientemente del protocolo en el que se traten. Los ensayos clínicos (PNET5MB, SJMB12, COG ACNS1422) se están centrando en desescalar tratamiento en estos pacientes para reducir la morbilidad relacionada con el mismo.

Riesgo estándar (Pacientes sin enfermedad diseminada por el neuroeje sin evidencia de afectación en LCR a los 14 días de la cirugía, además de tener menos de 1.5 cm² de tumor residual en la imagen postoperatoria): El tratamiento de radioterapia consta básicamente de una fase 1, donde se trata el volumen profiláctico craneoespinal a 23,4Gy en 13 fracciones; y una fase 2, 30,6 Gy en 17 fracciones (dosis total 54 Gy) sobre el lecho tumoral.

Este grupo de pacientes presenta supervivencias a 5 años superiores al 70% cuando no tienen enfermedad diseminada, gracias a una cirugía agresiva completa al inicio, un minucioso estudio diagnóstico y el uso de radioterapia y quimioterapia adyuvantes de forma secuencial.

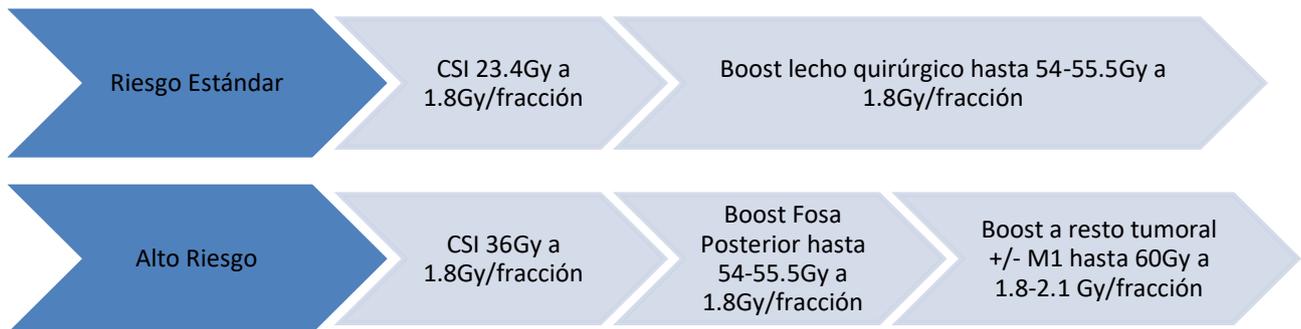
Alto riesgo: Pacientes metastásicos o con residuo tumoral en la RM postoperatoria. No hay un tratamiento estándar. El manejo de estos pacientes incluye tratamiento de quimioterapia a altas dosis antes (en ocasiones seguido de rescate de progenitores hematopoyéticos) y después de la radioterapia craneoespinal, hiper o normofraccionada, en ocasiones con quimioterapia concomitante sin neoadyuvancia previa. Algunas de las estrategias publicadas con buenos resultados son:

- Tratamiento de quimioterapia a altas dosis antes de la RT craneoespinal (quimioterapia de inducción basada en 2 ciclos de carboplatino-etopósido) posteriormente una irradiación craneoespinal y local a altas dosis y quimioterapia posterior de mantenimiento⁶.
- RT CSI y local a altas dosis concomitante con QT (vincristina/carboplatino) con posterior quimioterapia de mantenimiento.
- Añadir tras la quimioterapia de inducción, quimioterapia con thiotepa a altas dosis (con rescate de progenitores) y posteriormente la irradiación y la quimioterapia de mantenimiento. En esta publicación se exploró la radioterapia hiperfraccionada (HART, dos veces al día) a altas dosis concomitante con quimioterapia. Este esquema de tratamiento actualmente no está recomendado por importantes toxicidades tardías (radionecrosis) descritas en pacientes tratados con la combinación de RT hiperfraccionada y tratamiento previo a altas dosis de thiotepa.^{7,8}

El tratamiento de radioterapia en alto riesgo:

- CSI 36 Gy en 20 fracciones.
- Irradiación del lecho tumoral hasta 54-55,8 Gy en 30-31 fracciones.
- Irradiación del resto tumoral hasta 60 Gy con una técnica lo más conformada posible, bien con radioterapia estereotáctica fraccionada (RTEF) o bien con una sobreimpresión integrada con radioterapia de intensidad modulada (IMRT/VMAT), dependiendo de la localización, tamaño y volumen a irradiar. Dosis por fracción según técnica utilizada (1,8-2,1 Gy).

- En algunos esquemas de tratamiento se contempla la irradiación de las lesiones metastásicas residuales tras la quimioterapia de inducción.



El control de calidad del tratamiento en estos pacientes es fundamental para su supervivencia. Hay publicaciones al respecto, así como unas guías de delimitación del volumen craneoespinal publicadas por el grupo de trabajo de tumores cerebrales de la SIOPE⁹.

En cualquier escenario se debe priorizar el inicio del tratamiento de radioterapia no más allá de los 49 días tras la cirugía inicial ya que reduce de forma significativa la supervivencia libre de eventos a los 5 años¹⁰ No se recomiendan esquemas hipofraccionados. En menores de 3 años se recomienda utilizar esquemas de quimioterapia para demorar o evitar la irradiación¹.

2. EPENDIMOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Son tumores que se originan en las células ependimarias de la pared de los ventrículos. Suponen alrededor del 7% de todos los tumores del sistema nervioso central. Pueden tener una localización infratentorial (2/3 de los casos), supratentorial o espinal.

HISTOLOGÍA

En cuanto a la histología, el mixopapilar (OMS grado I) es más típico de adultos, el clásico o diferenciado (OMS grado II) y el anaplásico (OMS grado III) es el más frecuente en pediátricos. El uso de la clasificación de la OMS para estratificar el riesgo es controvertido, por lo que se están estudiando distintos marcadores moleculares, por ejemplo, los tumores pediátricos suelen presentar menor poliploidía, ganancia del cromosoma 1q y sobre todo PF-EPN-A es prácticamente exclusiva de pediátricos. Se han descrito recientemente 9

subgrupos moleculares, 3 por localización (fosa posterior, supratentorial y espinal), aunque se desconoce todavía cuál es su implicación pronóstica.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Clínica derivada de la afectación de fosa posterior: hipertensión intracraneal, hidrocefalia, vómitos.

DIAGNÓSTICO

Debe realizarse RM craneoespinal completa, aunque pueda existir diseminación por el neuroeje, el riesgo es menor que en el meduloblastoma. También se recomienda análisis de LCR.

Se clasifican como localizados (supratentoriales o infratentoriales) o diseminados según la presencia o ausencia de diseminación leptomeníngea por imagen o LCR. El diagnóstico vendrá dado por la biopsia o la pieza de resección quirúrgica.

ESTADIFICACIÓN

Independientemente de cualquier otro factor, el grado de resección es el elemento pronóstico más importante (tabla 3). La RM postoperatoria debe realizarse a las 24-48h.

Tabla 3. Definiciones SIOP EPII (*NCT02265770*) de tumor residual en RM postoperatoria precoz.¹¹

R0	No tumor residual por RM ni reportado por cirujano
R1	No tumor residual por RM pero sí reportado por el cirujano o desconocido
R2	lesion residual maximo 5mm
R3	lesión residual medible en los 3 planos
R4	lesión sin cambios (ej biopsia)
Rx	si la imagen es inadecuada o la cavidad quirúrgica muy confusa se puede usar el término desconocido.

TRATAMIENTO

En los pacientes con enfermedad localizada el tratamiento estándar es la cirugía con una resección completa (GTR = gross tumor resection) siempre que sea posible, incluyendo una segunda cirugía si fuera necesaria y factible, seguida de una irradiación adyuvante del lecho tumoral en la mayoría de los casos (con algunas excepciones: mixopapilar y menores de 12 meses). La radioterapia debe iniciarse idealmente dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía.

- **Dosis** en pacientes de 12 meses o mayores, neurológicamente íntegros y en los que no se hayan realizado más de dos intervenciones quirúrgicas: 59,4 Gy con un fraccionamiento de 1,8 Gy.
- **Dosis** en pacientes < 12 meses, o con > 2 cirugías o deterioro neurológico: 54 Gy a 1,8 Gy por fracción.
- **Volumen** de tratamiento: lecho quirúrgico, añadiendo 0,5 cm de margen para obtener el CTV y adaptándolo a las barreras anatómicas de diseminación tumoral, como son el hueso, el tentorio y el tronco cerebral si no estaba infiltrado al inicio.
- Si la resección no ha sido completa y hay resto medible, posteriormente se haría un boost de 8 Gy en 2 fracciones de 4 Gy.
- No hay estudios con esquemas hipofraccionados y actualmente no se recomienda la quimioterapia como puente para demorar la irradiación, excepto en aquellos pacientes menores de 12 meses.



Pronóstico de supervivencia global a los 5 años: 70-90% (prácticamente 100% si la resección es completa versus un 40% si es subtotal). El control local a 5 años: 80% en resecciones completas versus el 40% si es subtotal.

No hay un tratamiento estándar para los pacientes metastásicos al diagnóstico. Los casos deben discutirse en comités multidisciplinares de centros de referencia y plantear la

posibilidad de cirugía del primario, tratamiento sistémico seguido de irradiación craneoespinal y/o local.

Las recidivas locales, ependimarias y/o a distancia a lo largo del neuroeje son muy frecuentes; y en los últimos años se han publicado series retrospectivas apoyando la reirradiación local y craneoespinal, aunque las dosis y volúmenes están todavía por determinar.¹²

3. TUMORES DE TRONCO

EPIDEMIOLOGÍA

Suponen un 10-20% de los tumores del sistema nervioso central en niños. Se pueden clasificar en varios subtipos según las características radiológicas de la lesión: focal, exofítica, cérvico-medular o difuso. El tumor difuso de tronco (DIPG) supone el 75-80% de los tumores de tronco pediátricos. Las edades al debut suelen estar entre los 5 y los 10 años.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Según la agresividad de la lesión la clínica es más o menos florida. La mayoría de los pacientes presentan cefalea, ataxia y afectación de pares craneales. Algunos de ellos pueden presentar náuseas y/o vómitos si hay hidrocefalia obstructiva.

DIAGNÓSTICO

Está indicada la RM cerebral y completar estudio de imagen del neuroeje con RM a pesar de que las lesiones a distancia sean poco habituales. La biopsia diagnóstica debe realizarse siempre que no esté contraindicada para la confirmación histológica de lesión tumoral de alto grado y para estudio molecular dirigido a buscar potenciales dianas terapéuticas, por el momento en fase de investigación clínica.

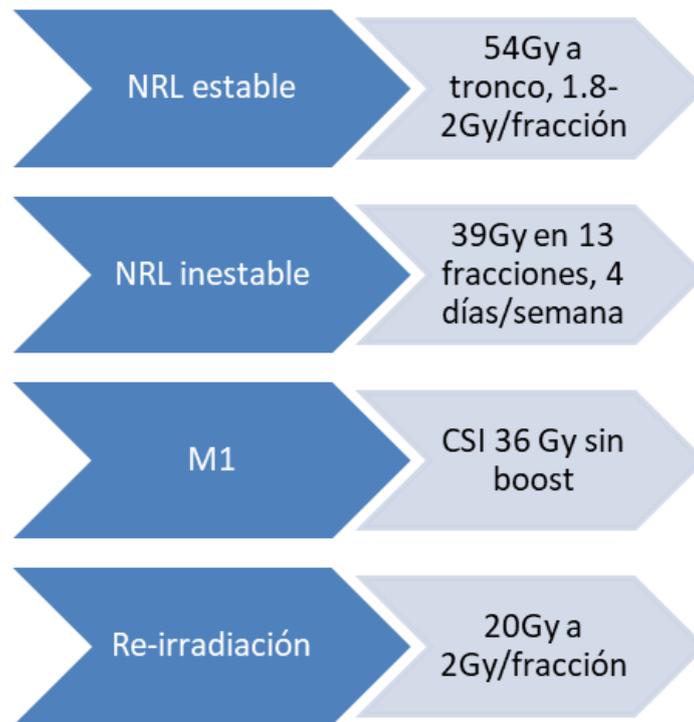
ESTADIFICACIÓN

Se clasifican como localizados (la mayoría de los casos) o diseminados.

TRATAMIENTO

La localización de estos tumores los hace frecuentemente irresecables por la morbilidad que conlleva su resección completa, y por tanto tienen un mal pronóstico, con una supervivencia media de alrededor de 1 año. El tratamiento estándar es la radioterapia. En caso de tener biopsia y ser un tumor de alto grado se asocia al tratamiento de radioterapia temozolamida concomitante. Actualmente en algunos centros hay ensayos clínicos abiertos para aquellos pacientes biopsiables que estudian el papel de terapias dirigidas a administrar tras la radioterapia con el objetivo de intentar mejorar la supervivencia de estos pacientes.

- **Dosis:** 54 Gy en 27-30 fracciones
- **Volumen:** a todo el tronco cerebral (desde mesencéfalo hasta bulbo raquídeo)
- En pacientes con marcada **clínica** neurológica (afectación motora, ataxia y pares craneales) de pocas semanas de evolución, el tratamiento de elección es la radioterapia hipofraccionada, a una dosis total de 39 Gy en 13 fracciones, 4 días por semana de tratamiento. Dicho esquema acorta el tiempo total de tratamiento consiguiendo una más rápida mejoría clínica, con una toxicidad aguda aceptable y con resultados similares al esquema normofraccionado. ¹³
- En casos de enfermedad **metastásica**, se ha propuesto CSI paliativa a 36 Gy.
- En casos de progresión tras una primera irradiación, si ha habido **mejoría clínica inicial** mantenida durante **> 6 meses**, se puede plantear una re-irradiación a 20 Gy, en 10 fracciones de 2 Gy, con intención de mejoría clínica sintomática durante un tiempo similar de respuesta al de la primera irradiación.



4. NEUROBLASTOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la edad pediátrica. La mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los 5 años con una mediana de edad al diagnóstico de 17 meses. Se origina en las células de la cresta neural que normalmente dan lugar a la médula adrenal y a los ganglios del sistema nervioso parasimpático, por lo que la localización más habitual es una tumoración suprarrenal o paravertebral.

HISTOLOGÍA

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se incluye dentro del diagnóstico diferencial de masa abdominal en el infante. Puede presentarse como síndrome constitucional, estancamiento o pérdida ponderal, irritabilidad, dolor óseo en caso de metástasis, compresión medular... etc.

DIAGNÓSTICO

Cuando la localización es suprarrenal, la primera exploración suele ser una ecografía abdominal. Cuando hay sospecha, el estudio debe completarse con una RM de cuerpo

entero, gammagrafía MIBG y biopsia de médula ósea. Puede considerarse el uso de PET-FDG en caso de no presentar avidéz por MIBG (poco frecuente al debut).

Si el riesgo asociado a la biopsia es inasumible se puede considerar el estudio de catecolaminas en orina y de afectación de médula ósea.

ESTADIFICACIÓN

Los pacientes se estratifican por grupos de riesgo de Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) según la edad al diagnóstico, extensión de la enfermedad y características moleculares (ver tabla 4).

Tabla 4. Grupos de Riesgo en el Neuroblastoma (original)

Estadío INRG	Edad (Meses)	Categoría Histológica	Grado	NMYC	Aberración 11q	Ploidía	GRUPO DE RIESGO
L1/L2		GN maduro, GNB intermixto					A. MUY BAJO
L1		Todos, excepto GN maduro o GNB intermixto		NA			B. MUY BAJO
				Amplificado			K. ALTO
L2	<18			NA	No		D. BAJO
					Sí		G. NTERMEDIO
	≥18	GNB nodular, Neuroblastoma	Diferenciado	NA	No		E. BAJO
			Pobremente Diferenciado		Sí		H. NTERMEDIO
					Amplificado		N. ALTO
M	<18			NA		Hiperdiploide	F. BAJO
	<12			NA		Diploide	I. INTERMEDIO
	12-17			NA		Diploide	J. INTERMEDIO
	<18			Amplificado			O. ALTO
	≥18						P. ALTO
MS	<18			NA	No		C. MUY BAJO
					Sí		Q. ALTO
				Amplificado			R. ALTO

TRATAMIENTO

Los tumores localizados de bajo riesgo pueden ser tumores indolentes que involucionan sin necesidad de tratamiento.

Los tumores localizados con mayor riesgo deben ser resecados con el objetivo de obtener una resección completa (GTR = gross tumor resection) y en función de distintos factores requerir de adyuvancia sistémica.

En los pacientes de alto riesgo está indicado de entrada el tratamiento intensivo multimodal que incluye quimioterapia altas dosis de forma neoadyuvante, cirugía, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, radioterapia y posteriormente ácido retinóico o inmunoterapia, según el protocolo.¹⁴ A pesar del manejo intensivo, más de la mitad de los pacientes recaen o progresan al tratamiento. Las dos vertientes principales de tratamiento diferencian los protocolos europeos de los norteamericanos, pero ambos incluyen tratamiento de radioterapia tras la cirugía para mejorar tanto la supervivencia global como el control local de la enfermedad.

La radioterapia se debe administrar entre 60 y 100 días post-trasplante autólogo de progenitores (si seguimos el protocolo europeo) y nunca concomitante con el ácido retinoico o la inmunoterapia.

- **Volumen** de tratamiento: lecho tumoral del tumor primario previo a la cirugía y post-quimioterapia más las áreas ganglionares afectas en dicho momento. Deberá incluirse en el volumen de tratamiento las vértebras adyacentes para reducir al máximo el riesgo de escoliosis en aquellos pacientes prepúberes.
- **Dosis:** 21 Gy en 14 fracciones a 1,5 Gy por fracción (según el estudio de SIOPEN) ó 21,6 Gy en 12 fracciones a 1,8 Gy por fracción (según el grupo alemán o de US) con la técnica más conformada posible para asegurar la protección de ambos riñones.
- En el protocolo Americano (COG) se contempla la irradiación de metástasis residuales tras la fase de inducción (entre 1 y 5), aunque todavía falta evidencia sobre la implicación la de irradiación de estas localizaciones en términos de control de la enfermedad y supervivencia.



En situación de escasos recursos por pandemia u otras situaciones de crisis, se puede demorar la radioterapia a administrar al final del tratamiento tras la inmunoterapia en aquellos pacientes de alto riesgo. En los pacientes de riesgo intermedio en esta situación se podría demorar el tratamiento unas 4 semanas¹.

5. TUMOR DE WILMS

EPIDEMIOLOGÍA

El nefroblastoma o tumor de Wilms es un tumor embrionario renal que supone el 10% de todas las neoplasias en niños de entre 1 y 4 años. La edad media de presentación es de 44 meses en la afectación unilateral (la mayoría) y de 32 meses en la afectación bilateral (5-9%).

HISTOLOGÍA

Histológicamente el tumor de Wilms tiene tres componentes; blastemal, epitelial y estromal, que se combinan en distintas proporciones en función de los subtipos histológicos, que presentan discordancias según el protocolo de tratamiento (ver tabla 5).

Tabla 5. Clasificación en grupos de riesgo (R) según histología y protocolo de tratamiento

SIOP: suele ser post-tratamiento sistémico e incluye el grado de respuesta histológica a la quimioterapia			COG: suele ser directo de la muestra quirúrgica de nefrectomía, sin tratamiento previo	
Bajo R	R intermedio	Alto R	Favorable	Desfavorable
Necrosis completa	Otros (anaplasia focal)	Anaplasia difusa Blastematoso	No anaplásicos	Anaplasia focal o difusa Pérdida de la heterocigosis en los cromosomas 1p y 16q.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Masa palpable abdominal en el paciente pediátrico asintomático. 1 de cada 5 pacientes puede presentar dolor, hematuria, fiebre, hipertensión, infecciones urinarias, estreñimiento o pérdida de peso. En un 17% de los casos ocurre como parte de un síndrome malformativo, como el Beckwith-Wiedemann u otros que incluyen alteraciones genitourinarias.

DIAGNÓSTICO

La ecografía abdominal es el primer abordaje diagnóstico y puede ser suficiente en países sin recursos complementada con una placa de tórax, pero debe realizarse una RM abdominal para determinar la extensión local y la posible afectación ganglionar regional, además de un TC torácico para descartar metástasis pulmonares.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación depende del protocolo.¹⁵ El de SIOP acepta muestras de biopsia como parte del estadiaje y el de COG no. El protocolo de la COG indica nefrectomía directa mientras que el de SIOP acepta la biopsia percutánea guiada por imagen de acceso retroperitoneal como diagnóstico. La anaplasia (ver apartado de histología) de cualquier tipo es de mal pronóstico en el de COG, y en la SIOP sólo la anaplasia difusa y no la focal.

Estas diferencias se deben a que la biopsia puede no diferenciar bien entre el tumor de Wilms y restos nefrogénicos o puede pasar por alto la anaplasia. Otra diferencia es que la SIOP incluye la respuesta histológica del tumor a la quimioterapia o que la COG incluye marcadores moleculares como la pérdida de heterocigosis del cromosoma 1p/16q o del 11p15, o ganancia del cromosoma 1q.

El estadiaje postquirúrgico:

I	Tumor limitado al riñón con cápsula intacta y resección completa.
II	Tumor completamente resecado con márgenes negativos, pero con invasión de la cápsula renal y de la vasculatura que se extiende más allá del parénquima renal.
III	Afectación de uno o más ganglios linfáticos regionales, afectación peritoneal, margen de resección afecto (micro o macroscópicamente), extirpación tumoral en más de una pieza o diseminación previa a la cirugía por rotura tumoral o durante la cirugía o la biopsia.
IV	Metástasis en ganglios linfáticos fuera del abdomen y la pelvis, metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro)
V	Tumor de Wilms en ambos riñones

A pesar de las diferencias, ambas estrategias tienen supervivencias alrededor del 90% y en caso de estadios IV de histología anaplásico o blastemal de menos del 50%.

TRATAMIENTO

Al igual que el estadiaje, depende del protocolo que se siga. La COG está más centrada en la adyuvancia, dado que indica cirugía de entrada, y la SIOP en la neoadyuvancia y posterior cirugía.

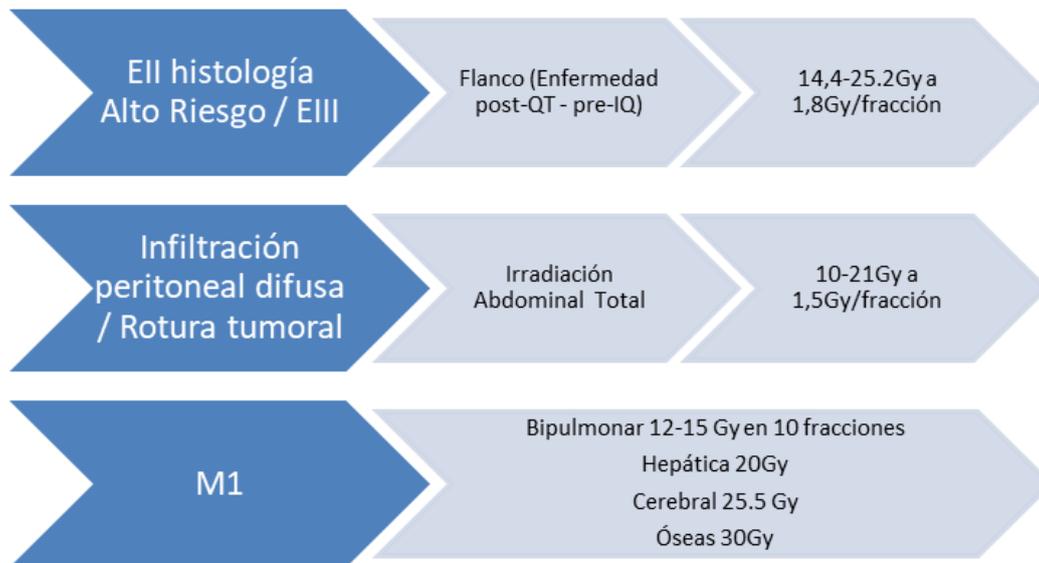
SIOP: Tras confirmación por biopsia, todos los pacientes de más de 6 meses reciben tratamiento sistémico preoperatorio, 4 semanas de actinomicina D-vincristina en caso de los localizados y 6 semanas en caso de metastásicos, adicionando doxorubicina. Posteriormente, nefrectomía y después de estratificación de riesgo, se valora necesidad de adyuvancia sistémica o con radioterapia.

En cuanto a la radioterapia adyuvante de la estrategia SIOP, indicada en estadio II con anaplasia difusa (histología de alto riesgo) o estadio III (riesgo intermedio y alto riesgo):

- Volumen en enfermedad locoregional: El lecho tumoral post-quimioterapia y pre-cirugía, 14,4 – 25,2 Gy a 1,8 Gy +/- boost de 10,8 Gy en caso de lesión residual macroscópica.
- Volumen en caso de infiltración peritoneal difusa o una rotura tumoral pre o intraoperatoria: Irradiación abdominal total, a dosis 10-21 Gy a 1,5 Gy por fracción.
- Irradiación pulmonar en caso de metástasis pulmonares que no hayan respondido completamente a las 10 semanas de la cirugía. Los pacientes con respuestas completas tienen una supervivencia satisfactoria incluso sin radioterapia. (5y EFS 84%; 5y OS 92%)
- Dosis en pacientes metastásicos: Irradiación bipulmonar 12-15 Gy en 10 fracciones; hepática (20 Gy); cerebral (25,5 Gy) u óseas (30 Gy).

COG: Nefrectomía directa siempre que sea unilateral. La quimioterapia adyuvante está indicada en todos menos en los tumores de muy bajo riesgo (estadio I de histología favorable sin ganglios afectados ni características sincrónicas) donde puede optarse por observación. Quimioterapia neoadyuvante en caso de bilaterales con el objetivo de preservar los riñones con cirugía a las 6-12 semanas del inicio de la quimioterapia.

En cuanto a la radioterapia de la estrategia COG, indicada en estadio III o IV con histología favorable, recaídas o histología con anaplasia. 10,8-30,6 Gy con técnica modulada en función de la presencia de tumor residual y la localización.



6. SARCOMA DE EWING

EPIDEMIOLOGÍA

Es el segundo tumor óseo primario más frecuente después del osteosarcoma, que también puede aparecer en tejidos blandos (Ewing extraóseo). Tiene un pico de incidencia en la infancia (sobre los 10 años) y otro en la adolescencia (14-20 años).

HISTOLOGÍA

El sarcoma de Ewing pertenece a un grupo heterogéneo de sarcomas de células pequeñas y redondas sarcomatosas (*small round cell sarcomas*). Las biopsias post-tratamiento de inducción deben informar del porcentaje de necrosis y células viables residuales, que cuando son del 10% o más son un marcador pronóstico. El 95% de los Sarcomas de Ewing expresa CD99, aunque no es específico de éste.¹⁶ La translocación t (11,22) (q24; q12) es patognomónica del sarcoma de Ewing.¹⁷ El diagnóstico molecular es obligado.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Suele presentarse como una masa palpable dolorosa que puede ser intermitente, progresiva o nocturna, e incluso impotencia funcional en el caso de que estén localizados en extremidades, dado que puede aparecer en la diáfisis de cualquier hueso o en cualquier tejido blando, aunque en los adolescentes tiende a presentarse más en pelvis o en el esqueleto axial.¹⁸

DIAGNÓSTICO

La mayoría son tumores localizados al diagnóstico. Para el estadiaje local se requiere una RM de la zona y para descartar la presencia de metástasis a distancia un TC torácico. Puede complementarse con un PET-TC y biopsias-aspirados de médula ósea, si bien ésta podría obviarse en pacientes de bajo riesgo sin evidencia de afectación de médula por PET-FDG.¹⁹ El diagnóstico definitivo lo dará una biopsia incisional revisada en un centro de referencia.

ESTADIFICACIÓN

El estadiaje clínico al diagnóstico es uno de los factores predictivos de supervivencia más importantes, las pruebas complementarias ayudan a la determinación de carga tumoral (tumor burden) que es también otro elemento pronóstico.²⁰ La enfermedad es localizada o diseminada en función de la presencia de metástasis a distancia que más frecuentemente son en pulmón, huesos y médula ósea. Una aproximación a los grupos de riesgo sería la siguiente (adaptada de Grünewald et al)¹⁸

Riesgo Estándar - localizado	Riesgo Alto - localizado	Riesgo muy alto - metastásico
<p>Enfermedad localizada con tumor pequeño y buena respuesta histológica (<10% de células viables)</p> <p>Tumores pequeños de < 200cc donde no se puede evaluar respuesta histológica</p> <p>Buena respuesta histológica</p>	<p>Histología desfavorable</p> <p>Mala respuesta histológica</p> <p>>10% de células viables post QT de inducción</p> <p>Tumores grandes >200cc donde no se puede evaluar la respuesta histológica</p>	<p>Enfermedad diseminada</p> <p>Los pacientes con metástasis pulmonares tienen mejor pronóstico que los metastásicos en otras localizaciones</p>

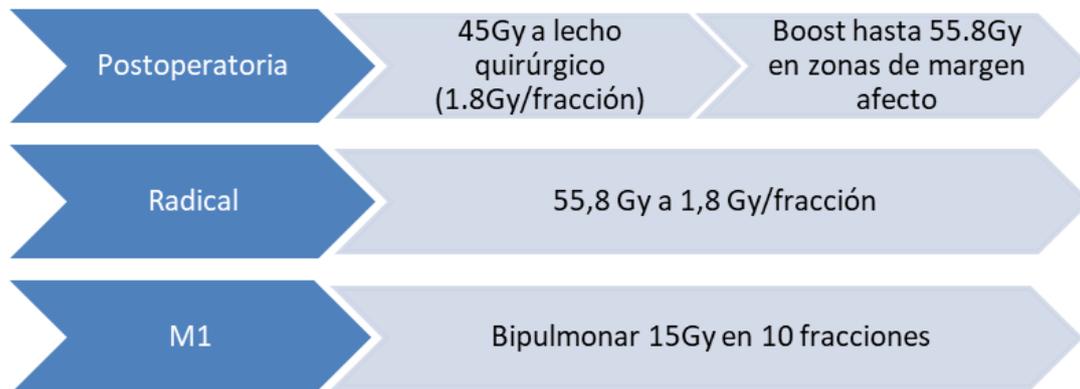
TRATAMIENTO

Se considera una enfermedad sistémica desde el diagnóstico (se asume enfermedad micro metastásica en todos los pacientes), por lo que todos reciben quimioterapia de inducción con varios agentes antes del tratamiento local. La respuesta a la misma es un factor pronóstico bien definido y reportado en la literatura.

El control local de la enfermedad incluye cirugía y radioterapia. La cirugía consiste en resección y reconstrucción con prótesis o colgajo si es posible. La radioterapia puede ser pre o postoperatoria o incluso, en algunos casos, la única opción de tratamiento local (radical):

- **Preoperatoria:** Cuando se anticipa una cirugía incompleta a pesar de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante.
 - Dosis: 45-55 Gy
- **Postoperatoria:** Mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante definida como necrosis tumoral < 90% en la pieza quirúrgica (tumor viable > 10%) o márgenes quirúrgicos afectados o próximos: <5 mm en grasa o musculatura, <2 mm en fascia, <1 cm alrededor del hueso afecto.
 - Volumen: Se diseña en 2 fases. La primera incluye el lecho tumoral inicial pre-RT con un margen de 1-2 cm respetando las barreras anatómicas (hueso y fascias), no es necesario incluir la cicatriz quirúrgica en toda su extensión si ésta no ha sido contaminada durante la cirugía. La segunda fase incluye el tumor residual post-quimioterapia y pre-cirugía.
 - Dosis: Fase 1 45 Gy. Fase 2 sobreimpresión de 10,8 Gy (hasta una dosis total de 55,8 Gy)^{13,14}.
- **Radical:** Tumores de tamaño muy grande e irresecables o en los que la cirugía cause una morbilidad inasumible. Hay datos que parecen mostrar que con la selección de pacientes, como por ejemplo de localización pélvica, pueden beneficiarse de tratamiento sólo con radioterapia.²¹ Un trabajo de la COG demostró que las recaídas locales con RT sola eran mayores pero que no había diferencias en la supervivencia.²²
 - Dosis: 55,8 Gy (si bien no hay consenso y las dosis varían entre 45 y 70 Gy)
- En los pacientes con **metástasis pulmonares** está indicada la irradiación bipulmonar (15 Gy en 10 fracciones) ya que aporta un beneficio en supervivencia global en aquellos pacientes con buena respuesta a la quimioterapia previa.²³

En situación de pandemia o crisis por falta de recursos siempre que sea posible debe administrarse el tratamiento estándar. En el caso de que no sea posible, considerar la derivación a otro centro para recibir el tratamiento. Se pueden considerar esquemas de tratamiento con técnicas de boost integrado a 2,2-2,3 Gy por fracción. También se aceptan esquemas hipofraccionados de 3 Gy por fracción o incluso SBRT en algunos casos de pacientes metastásicos¹.



7. RABDOMIOSARCOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Es el sarcoma de partes blandas más frecuente durante la infancia. Proviene de las células de la musculatura estriada inmaduras, aunque puede localizarse en cualquier parte del cuerpo dado su origen mesenquimal.

HISTOLOGÍA

Se han descrito tres subtipos histológicos, dos prevalentes en los pacientes pediátricos (ERMS o embrionario y ARMS o alveolar) y uno propio de los pacientes adultos (RMS o pleomórfico). Recientemente la OMS ha diferenciado además el subtipo de spindle cells o esclerosante, de mejor pronóstico. Se han descrito recientemente subtipos moleculares en función de la presencia o ausencia de la fusión de PAX3–FOXO1 or PAX7–FOXO1, que tiene una implicación pronóstica y que han acabado sustituyendo a la clasificación histológica clásica de morfología en los protocolos actuales de tratamiento.²⁴

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Depende de la localización, aunque habitualmente puede presentarse como una masa o tumoración palpable asintomática o con dolor asociado.

DIAGNÓSTICO

Se realizará una RM de la zona afectada para filiar la extensión local más una RM de cuerpo entero o un PET-TC para el estudio de extensión (20% metastásicos al diagnóstico, las localizaciones más frecuentes son pulmón, hueso o médula ósea). También suele realizarse un TC torácico para descartar metástasis pulmonares. Requiere de biopsia incisional o escisional.

ESTADIFICACIÓN

Los pacientes se clasifican por grupos de riesgo que se realizan en función de la edad del paciente, la localización tumoral, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar o la presencia de metástasis a distancia. El proceso de estadiaje se realiza al diagnóstico y posteriormente tras la cirugía. Según la clasificación de la COG²⁵ los estadios 1-4 dependen de la localización del tumor y el tamaño, el grupo clínico de I a IV atienden al grado de resección y hallazgos anatomopatológicos. Según la clasificación de GEIS-SEHOP, la estratificación del riesgo se basa en un estadiaje previo al tratamiento y postquirúrgico basado en el sistema de IRS (Rhabdomiosarcoma Clinical Grouping System):

Grupo Extensión de la enfermedad

I	Enfermedad localizada, reseçada
Ia	Confinada al lugar de origen
Ib	Infiltrativa, ganglios negativos
II	Resección macroscópica con evidencia de diseminación regional
IIa	Tumor localizado con enfermedad residual microscópica
IIb	Enfermedad regional con afectación ganglionar / Reseçada, sin resto microscópico
IIc	Enfermedad regional con afectación ganglionar / Reseçada, con resto microscópico

III	Resección incompleta
IIIa	Localizada o regional, biopsia
IIIb	Enfermedad localizada o regional con resto macroscópico
IV	Metástasis a distancia

Los grupos de riesgo (bajo riesgo BR, riesgo estándar RE, alto riesgo AR, muy alto riesgo MAR) se obtienen de la combinación de los distintos factores pronósticos:

GRUPO DE RIESGO	Subgrupo	Fusión*	Estadio IRS	Localización	Ganglios	Edad y tamaño
BR	A	-	I	Cualquiera	N0	Ambas favorables
RE	B	-	I	Cualquiera	N0	Al menos una desfavorable
RE	C	-	II, III	Favorable	N0	Cualquiera
AR	D	-	II, III	Desfavorable	N0	Cualquiera
AR	E	-	II, III	Cualquiera	N1	Cualquiera
AR	F	+	I, II, III	Cualquiera	N0	Cualquiera
MAR	G	+	II, III	Cualquiera	N1	Cualquiera
MAR	H	Cualquiera	IV	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera

*Fusión FOXO1-PAX3, FOXO1-PAX7, FOXO1-FGFR1, PAX3-NCOA2

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial es la quimioterapia.

La radioterapia forma parte de la estrategia de control local de la enfermedad. La resección quirúrgica completa no tiene un impacto en la supervivencia por lo que se diseñan de forma habitual estrategias de preservación funcional del órgano afectado. El volumen de tratamiento es el del tumor inicial, con las adaptaciones anatómicas adecuadas. Las indicaciones y las dosis de radioterapia dependen del estadio postoperatorio y la histología.²⁶

El tratamiento en función del grupo de riesgo propuesto por GEIS-SEHOP es el siguiente:

Grupo de R	Subgrupo	Quimioterapia	Tratamiento local
BR	A	IVA por 4-9 ciclos en función del grupo de riesgo +/- mantenimiento 6-12 ciclos	cirugía
RE	B		cirugía
RE	C		Cirugía +/- RT
AR	D		RT +/- cirugía
AR	E		RT +/- cirugía
AR	F		RT +/- cirugía
MAR	G		RT +/- cirugía
MAR	H		RT +/- cirugía

Sobre el tratamiento de radioterapia, las indicaciones y dosis son las siguientes:

Grupo IRS	RMS embrionario	RMS alveolar
I	No radioterapia	41,4 Gy en 23 fr
II a, b y c	41,4 Gy en 23 fr	41,4 Gy en 23 fr
III seguido de:		
- Resección completa en un segundo tiempo	36 Gy en 20 fr (si respuesta parcial) 41,4 Gy en 23 fr (si enfermedad estable)	41,4 Gy en 23 fr
- Resección quirúrgica incompleta	50,4 Gy en 28 fr	50,4 Gy en 28 fr
- Respuesta clínica completa, no segunda cirugía	41,4 Gy en 23 fr	50,4 Gy en 28 fr
- Respuesta parcial (RP), enfermedad estable o progresión sin cirugía	50,4 Gy en 28 fr + boost 5,4 Gy en 3 fr 45 Gy en 25fr si localización orbitaria y RP	50,4 Gy en 28 fr + boost 5,4 Gy en 3 fr

En situación de falta de recursos severa, por pandemia u otras crisis, se podría considerar evitar la administración de radioterapia en aquellos pacientes con rhabdomyosarcoma de riesgo estándar (histología NO alveolar) que hayan alcanzado una respuesta completa al tratamiento previo, teniendo en cuenta que esta estrategia tiene una supervivencia libre de eventos inferior pero la misma supervivencia global¹.

8. RETINOBLASTOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Es un tumor infrecuente que se origina en las células inmaduras de la retina. La mayoría de los casos se presentan en niños menores de 5 años. La edad media al diagnóstico es de 26 meses. Se trata de un tumor hereditario autosómico dominante en el 30-40% de los casos y esporádico en el 60-70%.

HISTOLOGÍA

A nivel molecular el retinoblastoma nace de la inactivación de ambos alelos del gen supresor de tumores Rb, que genera una proteína defectuosa pRb causando proliferación celular.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica más habitual (60%) del retinoblastoma (Rb) es la leucocoria, que puede ser uni- o bilateral (esta última se da en un tercio de los casos), o estrabismo (en caso de tumor macular).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y debe ser realizado por un oftalmólogo especialista en pediatría. Existen metástasis en el 10-15% de los pacientes, frecuentemente asociado a invasión coroidea o escleral profunda, del cuerpo ciliar o del nervio óptico. Los tumores pueden desarrollarse según distintos patrones: ²⁷

- Endofítico: el tumor crece hacia el vítreo
- Exofítico: el tumor crece entre la retina y el espacio subretiniano, dando lugar a desprendimiento de retina
- Infiltrativo difuso: no genera una masa y progresa lentamente en la superficie de la retina
- Atípico: cavitario, de la cámara anterior, retinocitoma (tumor benigno)

ESTADIFICACIÓN

Hay varias clasificaciones para el estadiaje descritas. Una de las más utilizadas en la práctica clínica habitual es la Clasificación Internacional Intraocular del Retinoblastoma (IIRC)²⁸ que tiene una mayor correlación con los tratamientos actuales:

Grupo A	Tumores intrarretinianos pequeños (≤ 3 mm) fuera de la foveola y la papila óptica (> 3 mm foveola y $> 1,5$ mm de la papila)
Grupo B	Tumores mayores de 3 mm localizados a 3 mm o menos de la fovea y a menos de 1,5 mm de la papila o con líquido subretiniano a menos de 3 mm del margen del tumor Todos los tumores aislados se limitan a la retina.
Grupo C	Enfermedad local aislada con diseminación subretiniana (a < 3 mm del tumor) o focal vítrea/subretiniana mínimas.
Grupo D	Enfermedad difusa con diseminación vítrea o subretiniana importante. (a > 3 mm del tumor)
Grupo E	Tumor extenso que ocupa $> 50\%$ del ojo. Acompañado de glaucoma neovascular o hemorragia de la cámara anterior, vítreo o espacio subretiniano. tumor que toca el cristalino, tumor que compromete el cuerpo ciliar o el segmento anterior del ojo, retinoblastoma infiltrante difuso, glaucoma neovascular, opacidad de la túnica media causada por hemorragia, necrosis tumoral con celulitis orbitaria aséptica, tuberculosis del globo ocular.

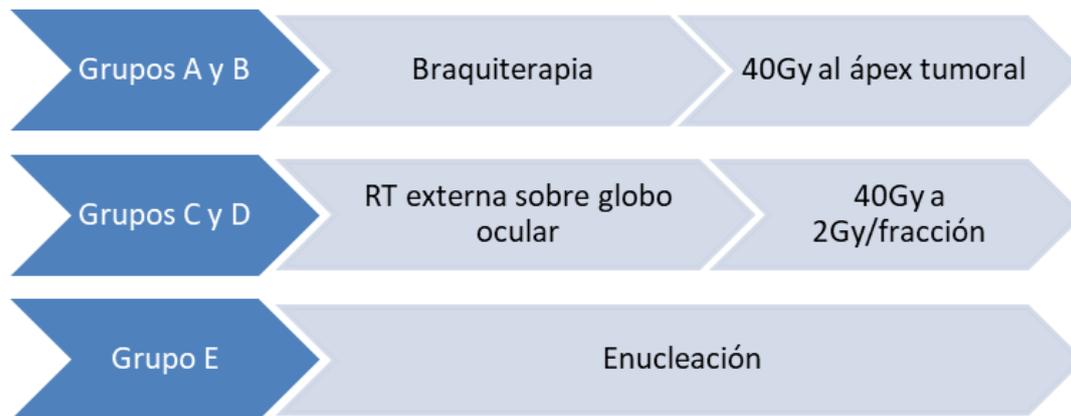
TRATAMIENTO

El tratamiento es multidisciplinar y debe valorarse conjuntamente con un especialista en oftalmología. La enucleación con una sección larga de unos 10-15 mm del nervio óptico es curativo para el 85-90% de los niños con retinoblastoma unilateral (no heredado) sin enfermedad extraocular.²⁹

Los tratamientos conservadores incluyen quimioterapia endovenosa o intraarterial ³⁰, terapia térmica transpupilar (TTT), fotocoagulación láser, crioterapia, braquiterapia con placa, radioterapia externa (en caso de enfermedad progresiva o recurrente o enfermedad

extraocular) y quimioterapia local por vía subconjuntival (carboplatino) o intravítrea (melphalan o topotecan). La radioterapia está indicada en el tratamiento conservador del ojo cuando éste todavía tenga capacidad visual o pueda conservarla potencialmente.

Una guía de las recomendaciones según la Clasificación Internacional descrita sería:



BIBLIOGRAFÍA

1. Janssens GO, et al. A rapid review of evidence and recommendations from the SIOPE Radiation Oncology working group to help mitigate for reduced paediatric radiotherapy capacity during the COVID-19 pandemic or other crises. *Radiother Oncol.* 2020; 148:216-222.
2. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) – Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SEHOP).
3. Medulloblastoma clinical practice recommendations, standard clinical practice document, developed by SIOPE embryonal tumour group, SIOPE, Brain tumour group, european reference network. <https://siope.eu/media/documents/escp-medulloblastoma.pdf>
4. Chang CH, Housepian EM, Herbert C., Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.* 1969;93(6):1351–1359.
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffiatti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021noab106

6. Jakacki R.I. et al. Outcome of Children With Metastatic Medulloblastoma Treated with Carboplatin during Craniospinal radiotherapy: A Children's Oncology Group Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21): 2648-2653.
7. Gandola et al. Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy in the Milan Strategy for Metastatic Medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):566-571.
8. Taylor RE et al. Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy (HART) with maintenance chemotherapy for metastatic (M1-3) Medulloblastoma – A safety/feasibility study. *Radiother Oncol.* 2014; 111 (1): 41-46.
9. Ajithkumar T, Horan G, Padovani L, Thorp N, Timmermann B, Alapetite C et al. SIOPE-Brain tumor group consensus guideline on craniospinal target volume delineation for high-precision radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018; 128(2): 192-197.
10. Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S et al. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol.* 2016;129:515-524.
11. Leblond P, Massimino M, English M, et al. Toward Improved Diagnosis Accuracy and Treatment of Children, Adolescents, and Young Adults With Ependymoma: The International SIOP Ependymoma II Protocol. *Front Neurol.* 2022;13:887544. Published 2022 Jun 2. doi:10.3389/fneur.2022.887544
12. Merchant TE, Frederick AB, Kun LE and Sanford RA. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2008; 71 (1): 87-97
13. Janssens GO, Jansen MH, Lauwers SJ et al. Hypofractionation vs conventional radiation therapy for newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma: a matched-cohort analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2013; 85(2): 315-320.
14. De Bernardi B, Nicolas B, Boni L, et al. Disseminated neuroblastoma in children older than one year at diagnosis: Comparable results with three consecutive high-dose protocols adopted by the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1592-601
15. Spreafico, F., Fernandez, C.V., Brok, J. et al. Wilms tumour. *Nat Rev Dis Primers* 7, 75 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00308-8>
16. 16 (Martinelli, M. et al. CD99 polymorphisms significantly influence the probability to develop Ewing sarcoma in earlier age and patient disease progression. *Oncotarget* 7, 77958–77967 (2016).

17. Aurias, A., Rimbaut, C., Buffe, D., Zucker, J. M. & Mazabraud, A. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet. Cytogenet.* 12, 21–25 (1984).
18. Grünewald, T.G.P., Cidre-Aranaz, F., Surdez, D. et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 4, 5 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0003-x>
19. Newman, E. N., Jones, R. L. & Hawkins, D. S. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-d-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer* 60, 1113–1117 (2013). 130. Kopp, L. M. et al. Utility of bone marrow aspiration and biopsy in initial staging of Ewing sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer* 62, 12–15 (2015)
20. Pappo, A. S. & Dirksen, U. Rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma, and other round cell sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 36, 168–179 (2018)
21. Schuck, A. et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55, 168–177 (2003).
22. DuBois, S. G. et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 121, 467–475 (2015).
23. Dunst J, Paulussen M, Juergens H, et al. Lung irradiation for Ewing's sarcoma with pulmonary metastases at diagnosis: Results of the CESS-studies. *Strahlenther Onkol.* 1993; 169: 621-3.
24. Williamson, D. et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 28, 2151–2158 (2010).
25. Malempati, S. & Hawkins, D. S. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) soft-tissue sarcoma committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr. Blood Cancer* 59, 5–10 (2012)
26. Terezakis SA, Wharram MD. Radiotherapy for Rhabdomyosarcoma: Indications and Outcome. *Clin Oncol.* 2013; 25: 27-35.
27. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene* (2006) 25(38):5341–9. doi: 10.1038/sj.onc.1209622)
28. Ramasubramanian A, Shields CL. *Retinoblastoma.* (New Delhi, India: Jaypee-Highlights Medical Publishers Inc) (2012).

29. Grossniklaus HE. Retinoblastoma. fifty years of progress. the LXXI Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* (2014) 158(5):875–91. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.025
30. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, Alarcon C, Pellegrini M, Rishi P, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye* (2013) 27:253–64. doi: 10.1038/eye.2012.175
31. Guía de práctica clínica de GEIS-SEHOP del diagnóstico y tratamiento del rhabdomiosarcoma. Versión 1.0 Mayo 2021. La versión inglesa de esta guía ha sido publicada como: GEIS-SEHOP clinical practice guidelines for the treatment of rhabdomyosarcoma *Clinical and Translational Oncology*, 2021-07-01; <http://link.springer.com/article/10.1007/s12094-021-02654-1>