

Secuelas endocrinas en niños con tumores del sistema nervioso central: un estudio retrospectivo

Endocrine sequelae in children with central nervous system tumors: a retrospective study

Beatriz Martín Tejedor, Silvia Luque Pérez, Isabel Leiva Gea, Olga Escobosa Sánchez, María José Martínez-Aedo Ollero, Juan Pedro López Siguero

Unidad Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Regional Universitario. Málaga

Resumen

Introducción: Las neoplasias del sistema nervioso central son las segundas más frecuentes en niños, tras las leucemias. Su supervivencia ha aumentado en los últimos 25 años conllevando un aumento de las secuelas tardías, como las endocrinológicas, que representan hasta el 65% según diferentes series.

Objetivo: Analizar la casuística en nuestro centro de tumores cerebrales y patología endocrina en estos pacientes.

Materiales y métodos: Estudio transversal observacional retrospectivo con pacientes menores de 14 años diagnosticados de tumor cerebral entre enero de 2008 y diciembre de 2012, con análisis de características tumorales, tratamientos y afectación endocrina. Procedencia: registro de la sección de Oncología Pediátrica.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes, con edad al diagnóstico de $6,7 \pm 3,7$ años y seguimiento de $2,9 \pm 1,7$ años. Los tumores más frecuentes fueron gliomas (55%) y embrionarios (17,6%), localizados preferentemente en fosa posterior (50%) y diencefalo (40%). Los tratamientos más frecuentes fueron: cirugía exclusiva (37,4%) y asociada a quimioterapia y radioterapia (18,7%). La derivación a Endocrinología se

realizó en 26 pacientes (28,6%), con endocrinopatía en 16: déficit de GH (n=8), ACTH (n=8), diabetes insípida (n=7), hipotiroidismo central (n=6) y primario (n=6), pubertad precoz (n=4) y retrasada (n=4). La localización diencefálica se relacionó con afectación endocrina con una Odds Ratio 3,1 (1,03–9,61). El 60% de los embrionarios tuvieron endocrinopatía.

Conclusiones: De los 26 pacientes derivados a Endocrinología, 16 tuvieron alteraciones. La más frecuente fue la deficiencia de GH y el hipocortisolismo central. Los tumores con riesgo más elevado fueron los selares o supraselares y los embrionarios, especialmente con tratamiento radioterápico.

Palabras clave: sistema nervioso central, tumor, endocrinología, radioterapia

Abstract

Introduction: The Central Nervous System tumors are the second most common in children. Its survival has increased in the last 25 years leading to a higher frequency of late sequelae, such as the endocrine, reaching up to 65% according to different series.

Objective: To review the case studies in our center of brain tumors and the endocrine pathology in these patients. **Methods:** Retrospective observational cross-sectional study in patients under 14 years old diagnosed with brain tumor between January 2008 and December 2012, analyzing tumor characteristics, treatments, and endocrine disease. **Source:** registry of the Pediatric Oncology section.

Results: 91 patients were included, aged 6.7 ± 3.7 years at diagnosis and with a 2.9 ± 1.7 year follow up.

Correspondencia:

Beatriz Martín Tejedor
Unidad Gestión Clínica de Pediatría
Hospital Regional Universitario Martínez Maldonado
29007, Málaga
E-mail: bea_m_t@hotmail.com
E-mail: beamtej@gmail.com

The most frequently diagnosed tumors were gliomas (55%) and embryonal tumors (17.6%), mainly located in posterior fossae (50%) and diencephalon (40%). Most frequent treatments were surgery alone (37.4%), and associated with chemotherapy and radiotherapy (18.7%). Of the 26 patients referred to Endocrinology (28.6%), 16 had some endocrinological disturbance: deficiency of GH (n=8), ACTH (n=8), diabetes insipidus (n=7), central (n=6) and primary (n=6) hypothyroidism, and precocious (n=4) and delayed (n=4) puberty. The diencephalic location was related to endocrine disease with an odds ratio (OR) 3.1 (1.03 - 9.61). The 60% of the embryonal tumors developed endocrinological disturbances. Conclusions: 16 of the 26 patients referred to Endocrinology had endocrine disturbances. The most frequent were the GH deficiency and the central hypocortisolism. The tumors with highest risk were the sellar or suprasellar and the embryonal tumors, specially those treated with radiotherapy.

Key Words: *central Nervous System, neoplasms, endocrine diseases, radiotherapy*

Introducción

Según datos del Registro Español de Tumores en la Infancia de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (RNTI-SEHOP) del período comprendido entre 1980 y 2012, la incidencia anual de cáncer infantil en España es de 150 casos por millón de niños menores de 15 años. De entre ellos, los tumores cerebrales son los segundos en frecuencia, con una incidencia en nuestro medio de 2-5 por cada 100.000 niños menores de 15 años ^(1,2).

Todos los tumores en la infancia han tenido un aumento de supervivencia tanto a los 3 como a los 5 años desde la década de los 80 hasta la cohorte de 2006. Concretamente los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) han mejorado la supervivencia a los 5 años desde un 55% en los años 1980-84 hasta un 70% en 2005-2006 (RETI-SEHOP 1980-2012). Con este aumento, se ha observado un incremento de las secuelas, tanto precoces como tardías. Estos niños son más susceptibles al desarrollo de un segundo tumor y presentan mayor morbilidad por el tratamiento recibido, implicándose sistemas como el cardiovascular, neurocognitivo y endocrino entre otros ⁽³⁾. Los problemas endocrinos se encuentran entre los más frecuentes, afectando al 20-65% de los supervivientes (1, 4), con repercusión en crecimiento, pubertad, fertilidad, tiroides, hueso y composición corporal ⁽⁵⁾.

Diversos estudios han analizado estas secuelas y su relación con los distintos factores implicados, siendo difícil establecer el efecto de cada uno de ellos. Esto se debe a la delicada localización de estos tumores, así como a los tratamientos agresivos que reciben y que, en la mayoría de los casos, son combinados.

Entre estos estudios, cabe destacar el Childhood Cancer Survivor Study ⁽⁴⁾, el cual analiza una cohorte retrospectiva de alrededor de 14.000 supervivientes, que fueron diagnosticados entre 1970 y 1986. Estos pacientes tuvieron un riesgo relativo (RR) aumentado de padecer hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento (GH), pubertad retrasada y de osteoporosis, siendo estos déficits tiempo-dependientes, incrementándose tanto la incidencia como la severidad de la deficiencia hormonal conforme aumenta el tiempo de seguimiento. El déficit de hormona de crecimiento fue el que presentó mayor asociación. El RR de estas secuelas fue mayor en aquellos pacientes en los que se administró tratamiento combinado con cirugía, quimio y radioterapia (RT), siendo menor en los tratados con cirugía y radioterapia y aún menor en los tratados exclusivamente con cirugía. Esto apoya la idea de que la radioterapia es fundamental en la afectación endocrina, pero que la quimioterapia (QT) podría tener un efecto potenciador.

El objetivo de nuestra investigación fue estudiar la incidencia de patología endocrina en niños con tumores del SNC en nuestro medio y su relación con las distintas características tumorales y tratamientos recibidos.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio transversal observacional retrospectivo para analizar la incidencia de afectación endocrina en los pacientes con tumores del SNC. Se obtuvieron los pacientes del registro de la sección de Oncología Pediátrica de nuestro hospital, recogiendo todos aquellos con edades entre 0 y 14 años, que fueron diagnosticados de tumor del SNC desde Enero de 2008 a Diciembre de 2012 en la provincia de Málaga y el campo de Gibraltar, con tratamiento y seguimiento posterior en nuestro centro.

Se describen las características epidemiológicas de los pacientes (sexo, edad), las características tumorales (localización, histología) y los tratamientos recibidos (cirugía, QT, RT, dosis y localización de la RT recibida). También se recogió si fueron evaluados en la consulta de Endocrinología Pediátrica, siendo la variable principal si se halló alteración endocrina según los criterios habituales en este servicio. Por último se recogieron datos sobre el desenlace (fallecimiento o traslado a otros centros).

Análisis estadístico

Expresamos las variables cualitativas como número y porcentaje, y las variables cuantitativas como medidas de tendencia central (media aritmética) y medidas de dispersión (standard deviation score (SDS)). El nivel de significación estadística previamente establecido fue del 95% ($p < 0,05$). Para evaluar el efecto de los posi-

bles factores de riesgo se utilizó la Odds Ratio como medida de asociación.

Consideraciones éticas

Debido al carácter observacional retrospectivo de nuestro estudio y a que se recogieron los datos de un registro anónimo, no hemos creído necesaria la aceptación por parte de un comité ético y tampoco se solicitó el consentimiento informado a los pacientes.

Resultados

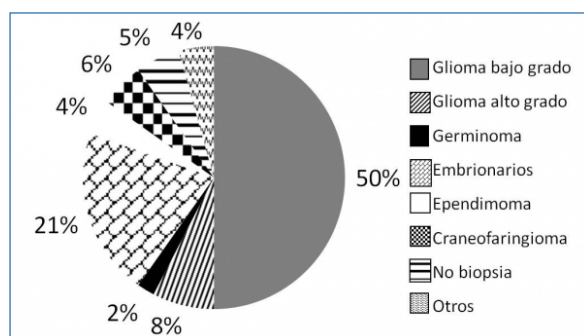
Datos epidemiológicos

Se recogieron un total de 91 pacientes (49% varones). La edad al diagnóstico fue de 6,7 años (SDS 3,78) y el tiempo de seguimiento en el momento del estudio fue de 2,97 años (SDS 1,75). Hubo 22 pérdidas (17 éxitos y 5 traslados).

Características tumorales

La localización en fosa posterior fue la más frecuente (50,5%), seguida de la diencefálica (39,6%) y por último, la hemisférica (9,9%). Los datos histológicos se muestran en la Figura 1.

Figura 1. Porcentaje de cada grupo histológico-f1.



En cuanto al tratamiento administrado, 44 pacientes recibieron un único tratamiento: 33 cirugía, 8 QT y 3 RT. Sin embargo, 38 precisaron tratamientos combinados: 8 cirugía y QT, 5 cirugía y RT, 7 QT y RT, y 18 cirugía con QT y RT. En 9 casos se mantuvo actitud expectante.

La RT se administró de forma localizada en 11 pacientes, mientras que 10 requirieron RT craneal y en neuroeje, administrándose en éstos de forma hiperfraccionada. En 5 pacientes, se utilizó la tomoterapia. Las dosis fueron las habituales para estos tumores (30 Gy para germinomas y entre 50 y 60 Gy para los demás tipos tumorales).

Alteración endocrina

De los 91 pacientes, 26 pacientes fueron derivados a la consulta de Endocrinología para su seguimiento. En 16 de ellos, se encontró alguna alteración endocrina. Cabe destacar que en 5 de estos pacientes, la clínica endocrinológica precedió a la tumoral. El motivo de consulta de estos 5 pacientes fue: talla baja (n=2), diabetes insípida (n=1), pubertad precoz (n=1) y obesidad de comienzo brusco (n=1).

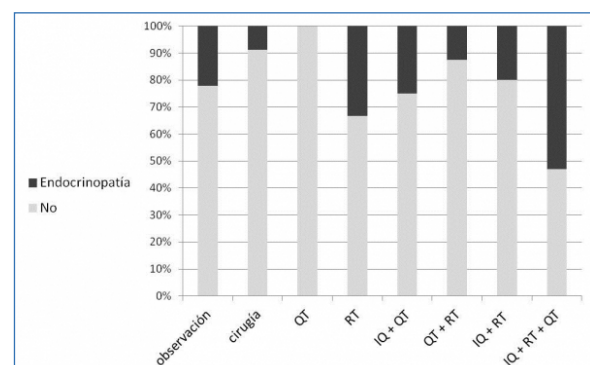
En cuanto al número de ejes afectados, 15/26 presentaba más de un eje afectado. Globalmente, se encontraron 8 déficits de GH, 8 déficits de ACTH, 7 diabetes insípidas, 6 hipotiroidismos centrales, 4 pubertades retrasadas y 4 pubertades precoces, así como 6 hipotiroidismos primarios. Al no haber alcanzado la edad de la pubertad en muchos pacientes, no se pudo valorar la afectación gonadal.

Alteración endocrina en relación a las características tumorales

Se encontró alteración endocrina en 11/36 tumores de localización diencefálica, así como en 8/46 de fosa posterior. Sin embargo, en ninguno de los 10 tumores de localización hemisférica se diagnosticó alteración endocrina. La localización diencefálica se relacionó con afectación endocrina con una Odds Ratio (OR) de 3,1 (1,03–9,61 con 95% confianza), con $p < 0.05$.

En cuanto a la histología, los dos germinomas se acompañaron de panhipopituitarismo. Los craneofaringiomas presentaron principalmente déficit de GH y los embrionarios, hipotiroidismo primario (Figura 2). En 11 de los 19 tumores embrionarios, se halló algún tipo de alteración endocrina.

Figura 2. Alteración endocrina en cada grupo histológico-f2.

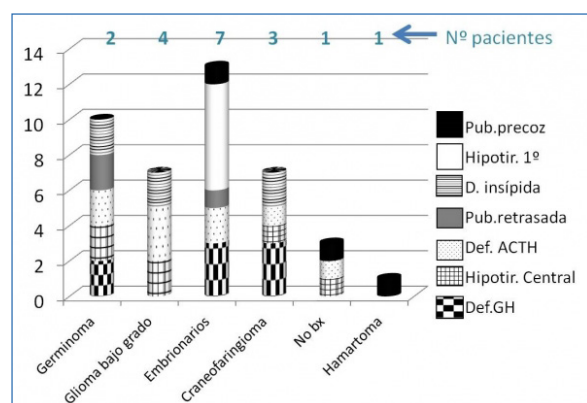


Alteración endocrina en relación a los tratamientos

En la Figura 3 aparece representado el porcentaje de afectación endocrina en cada grupo de tratamiento.

Analizando la asociación entre cada tratamiento y la aparición de alteraciones endocrinas la RT obtuvo una OR de 2,9 (0,97–8,76 con 95% confianza), con $p = 0.06$; la QT una OR de 2,5 (0,82–7,60 con 95% confianza) con $p > 0.05$, y la cirugía una OR de 1,9 (0,49–7,37 con 95% confianza), con $p > 0.05$.

Figura 3. Porcentaje de afectación endocrina por grupo de tratamiento-f3.



Discusión

En nuestra muestra de 91 pacientes, fueron más frecuentes la localización en fosa posterior y diencefalo y la histología embrionaria y gliomas. El tratamiento más habitual fue la cirugía exclusiva o combinada con RT y QT. Sólo 26 pacientes fueron evaluados en la consulta de Endocrinología, hallándose alteración en 16, siendo las más frecuentes el déficit de GH y el hipocortisolismo central. Se halló una relación estadísticamente significativa con la localización diencefálica (intervalo de confianza no incluye el uno). No se obtuvo significación estadística para ninguno de los tratamientos, si bien la RT obtuvo una significación límite, ya que el límite inferior del intervalo de confianza para la OR es muy cercano al uno (valor nulo).

En nuestro estudio encontramos un 17,6% de alteración endocrina, incidencia menor a la descrita en otras series ^(1, 4), si bien hay que tener en cuenta el pequeño tamaño muestral y el corto tiempo de seguimiento y también que se desconoce la afectación gonadal. En la mayoría se produjo un déficit múltiple, por lo que en estos pacientes habrá que investigar todos los ejes.

En algunos pacientes, el propio tumor conlleva alteraciones endocrinas, como sucedió en 5 de nuestros pacientes. Así Wilne ⁽⁶⁾, encontró que en los niños con tumores diencefálicos, el primer hallazgo era diabetes insípida en un 12%, talla baja en un 7% y, en el caso de los pacientes con neurofibromatosis, pubertad precoz en un 8%. Esta afectación endocrina a causa del propio tumor puede deberse a compresión de estructuras vecinas o a que el tumor secreta hormonas. Sin em-

bargo, los adenomas hipofisarios son infrecuentes (menos del 4% de los tumores cerebrales), siendo los prolactinomas un 41-72%, seguido de los productores de ACTH (24%) ⁽⁷⁾. Pero otros tumores pueden secretar sustancias similares a hormonas, como los germinales (3,4%) con la HCG o los hamartomas hipotalámicos (1,2/100.000 habitantes) con la LHRH, provocando pubertad precoz ^(8, 9).

Sin embargo, estos efectos secundarios suelen aparecer años tras el final del tratamiento, pudiendo ser progresivos e irreversibles ⁽³⁾. Esto se debe a que el riesgo está relacionado con el tratamiento recibido. Frecuentemente son tratamientos combinados y muy agresivos, determinados por la histología del tumor y su localización. Esto hace difícil separar el efecto de cada tratamiento e incluso del tipo de tumor.

Debido a la localización de estas lesiones, el *tratamiento quirúrgico* suele ser muy lesivo y provoca secuelas con frecuencia, estando condicionado por la localización, el abordaje y el grado de resección. Se han visto muy relacionadas las alteraciones de la vasopresina con este tipo de tratamiento (15,4%), pudiendo darse con distintos patrones ⁽¹⁰⁾. También se han observado síndromes hipotalámicos y, menos frecuentemente, alteraciones de ejes hipotálamo-hipofisarios como GH y ACTH. En nuestra serie se observa una frecuencia superior de hipocortisolismos en comparación con la descrita en otras series, probablemente relacionada con el diseño transversal del estudio y la concomitancia con tratamientos corticoideos empleados en el periodo periquirúrgico.

El efecto de la radiación sobre el sistema endocrino ha sido ampliamente estudiado. Anteriormente, la irradiación corporal total se utilizaba como método habitual de acondicionamiento para el trasplante de médula ósea en pediatría, teniendo menos indicaciones en el momento actual. Sin embargo, el tratamiento con radioterapia sigue provocando secuelas, determinadas por la zona irradiada y la dosis total recibida. En nuestra serie, los pacientes que recibieron radioterapia tuvieron casi 3 veces más posibilidades de tener endocrinopatía, aunque con una significación límite por el pequeño tamaño muestral.

En el caso de la radioterapia craneal ⁽¹¹⁾, algunos ejes hipotálamo-hipofisarios son más radiosensibles que otros: el déficit de GH y la pubertad precoz son los que aparecen ante dosis bajas (<30Gy), apareciendo con dosis mayores déficit de gonadotropinas, alteración del eje tiroideo y del corticotropo. En casos de irradiación de tumores hipofisarios o dosis mayores de 60Gy, se produce deficiencia hormonal múltiple e hiperprolactinemia.

En algunos tumores cerebrales, particularmente los embrionarios, se irradia también la médula espinal para evitar la diseminación leptomeningea. Esto au-

menta las posibles secuelas por afectación de órganos endocrinos ⁽¹²⁾: hipogonadismo primario, menopausia prematura, hipotiroidismo primario. También hay que tener presente el riesgo de nódulos y cáncer tiroideos, que pueden aparecer hasta 50 años después del tratamiento y cuyo riesgo es mayor cuando la radioterapia se recibe a menor edad. En estos pacientes que han recibido irradiación espinal es frecuente la aparición de talla baja desproporcionada, por afectación de los cartílagos vertebrales, con menor crecimiento del tronco que las extremidades.

En cuanto a la *quimioterapia*, la bibliografía parece estar de acuerdo en que potencia los efectos lesivos de la radioterapia sobre el sistema endocrino. Además hay algunos fármacos que tienen un efecto por sí mismos ⁽¹³⁾. Así los alquilantes, platinos y adriamicina tienen riesgo de afectación gonadal; los metales pesados pueden producir dislipemia y el metotrexato provoca disminución de la densidad mineral ósea.

Otro efecto adverso que aparece con frecuencia en estos pacientes supervivientes de tumores del SNC es la obesidad, que en ocasiones es de muy difícil control ⁽¹⁴⁾. Un estudio retrospectivo de 148 supervivientes de tumores cerebrales estableció que los principales factores para el desarrollo de obesidad eran una menor edad al diagnóstico, RT hipotalámica con dosis >50 Gy, asociación a otras endocrinopatías, localización diencefálica del tumor, histología (craneofaringioma, astrocitoma pilocítico y meduloblastoma) y extensión de la cirugía ⁽¹⁵⁾. Debido al sentido retrospectivo de nuestro estudio, no hemos podido recuperar los datos sobre las alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado, ni tampoco los datos antropométricos de nuestros pacientes.

Este estudio presenta algunas limitaciones, como el carácter retrospectivo, que puede conllevar la pérdida de datos, y el reducido tamaño muestral, que puede ser motivo de la falta de significación estadística de algunas asociaciones. Podría existir un infradiagnóstico en las alteraciones endocrinológicas, debido a que sólo han sido estudiados aquellos pacientes derivados a la consulta de Endocrinología Pediátrica. Además, el corto período de seguimiento y el carácter transversal del análisis podría influir en la baja incidencia de dichas alteraciones en nuestra serie. Por último, debido al hecho de que muchos pacientes no hubieran alcanzado la edad de la pubertad, no fue posible valorar la afectación gonadal.

Conclusiones

Esta revisión nos muestra la necesidad del diagnóstico y tratamiento de las alteraciones endocrinas asociadas a los tumores del SNC y/o sus tratamientos para reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida a largo plazo de nuestros pacientes. Para ello, sería útil el

compromiso de un trabajo conjunto de las unidades de Oncología y de Endocrinología Pediátrica que aseguren una continuidad en el seguimiento de estos pacientes para el despistaje precoz y el adecuado tratamiento de estas endocrinopatías. Para el endocrinólogo sería útil disponer de un resumen que recoja los tratamientos empleados, con datos concretos sobre quimioterápicos, dosis de radiación, fraccionamiento, etc., para poder estimar el riesgo de estas asociaciones. El seguimiento debería ser continuado en edad adulta a través de programas de transición reglados que aseguren un seguimiento sistemático a lo largo del tiempo.

Merecen un especial interés los tumores de localización selar o supraselar, ya que presentan un riesgo más elevado, especialmente si han recibido tratamiento radioterápico. Para poder analizar con precisión los grupos de mayor riesgo, sería necesaria la creación de registros con más datos sobre características oncológicas, una mayor tasa de valoración endocrina y una evaluación tras un mayor tiempo de seguimiento.

Conforme a nuestros hallazgos y la bibliografía consultada ^(16, 17), podemos recomendar que se realice este seguimiento:

- RT craneal: eje hipotálamo-hipofisario, densidad ósea y síndrome metabólico.
- RT espinal: crecimiento, función gonadal y tiroidea así como la posible aparición de nódulos tiroideos
- Cirugía: eje hipotálamo-hipofisario, alteraciones de la vasopresina y síndrome metabólico
- QT: alteraciones de la función gonadal y tiroidea, densidad ósea y perfil lipídico
- QT a altas dosis como acondicionamiento para el trasplante de médula ósea: función gonadal, tiroidea, adrenal, densidad ósea, crecimiento y metabolismo hidrocarbonado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, Cohen I, Yaniv I, Philip M. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76 (2): 113-22.

2. Martínez González MJ, García Ribes A, Garaizar Axpe C. Tumores cerebrales infantiles: diagnóstico y semiología neurológica. En: Narbona García J, Casas Fernández C (eds.). *Protocolos de la AEP*. 2ª ed. Madrid: Ediciones AEP; 2008: 203-9.
3. M. Chueca, S. Berrade, M. Oyarzábal. Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: Seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 (Supl 1): 69-77. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Apr.227>.
4. Gurney, J. G., Kadan-Lottick, N. S., Packer, R. J., Neglia, J. P., Sklar, C. A., Punyko, J. A. et al. Childhood Cancer Survivor Study: Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer* 2003; 97 (3): 663-673.
5. Diller L, Chow EJ., Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI et al. Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2339-2355.
6. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R and Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 685-695.
7. Gracia Bouthelier R., Barreda Bonis A.C. Patología del tallo. Tumores adenohipofisarios. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 Suppl (1): 56-66. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2010.Nov.13>.
8. Castaño De La Mota C., Martín Del Valle F., Pérez Villena A., Calleja Gero ML, Losada del Pozo R, Ruiz-Falcó Rojas ML et al. Hamartoma hipotalámico en la edad pediátrica, características clínicas. Evolución y revisión de la literatura. *Neurología* 2012; 27 (5): 268-276.
9. Jung H., Ojeda S.R. Pathogenesis of Precocious Puberty in Hypothalamic Hamartoma. *Horm Res* 2002; 57 (Supl 2): 31-34.
10. Redmond A, Chiang, V. Postoperative Management in the Neurosurgical Critical Care Unit. En: Torbey M. *Neurocritical Care*. 1 Ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010: 294-307.
11. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. *Endocr Dev*. 2009; 15: 1-24.
12. Felicetti F, Manicone R, Corrias A, Manieri C, Biasin E, Bini I. et al. Endocrine late effects after total body irradiation in patients who received hematopoietic cell transplantation during childhood: a retrospective study from a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137 (9): 1343-1348.
13. Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008; 69: 65-74.
14. Guemes M, Muñoz MT, Fuente I, Villalba C, Martos GA, Argente J. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del Sistema Nervioso Central tras 5 años de seguimiento. *An Pediatr* 2014; 80 (6): 357-364.
15. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 611-616.
16. Protocolo Nacional de Efectos Secundarios Tardíos en el Paciente Oncológico Pediátrico de la SEHOP. 1994.
17. Children's Oncology Group. Long Term Follow-Up Guidelines for survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers. Version 4.0. 2014.