



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

22
97

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

EVALUACION DE FACTORES PRONOSTICOS EN
NEUROBLASTOMA. EXPERIENCIA CLINICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

T E S I S

Q U E P R E S E N T A :

DR. JOSE FRANCISCO / GONZALEZ ZAMORA

P A R A O B T E N E R E L D I P L O M A D E :

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA



INP

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

262674

MEXICO, D. F.

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 APROBACION

DR. SILVESTRE FRENK FREUD

DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR DEL CURSO

DR. ERNESTO DIAZ DEL CASTILLO CALZADA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE
PRE Y POSTGRADO**

DRA ROCIO CARDENAS CARDOS

TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

HOJA DE APROBACION



Silvestre Frenk Freund
Silvestre Frenk Freund

DR. SILVESTRE FRENK FREUND
DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



Ernesto Díaz del Castillo

DR. ERNESTO DIAZ DEL CASTILLO
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

Luis Heshiki Nakandakari

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO

Rocio Cardenas Cardos
Rocio Cardenas Cardos

DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

EVALUACION DE FACTORES PRONOSTICOS EN NEUROBLASTOMA. EXPERIENCIA CLINICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

Dr. José González Zamora, Dr. Alberto Olaya Vargas, Dra. Rocío Cardenas Cardós, Dr. Roberto Rivera Luna.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo donde se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes con el diagnóstico de neuroblastoma captados por el departamento de Oncología de Instituto Nacional de Pediatría (México) desde enero de 1984 hasta diciembre de 1994, para determinar los factores pronósticos de nuestra población; así como una restadificación retrospectiva de acuerdo a la clasificación Internacional (INSS) que se contrasta con la clasificación de Evans como escala de valor pronóstica.

Se observó que las variables sexo, la cirugía realizada, el número de metástasis, las metástasis a médula ósea y a hueso, la clasificación de Evans y la clasificación INSS; son la únicas que representan un valor pronóstico para nuestros pacientes.

Se restadificaron a todos los pacientes de acuerdo a la clasificación INSS, sin lograr comprobar tener un mayor valor pronóstico que la escala de Evans, sin embargo esto no probó ser estadísticamente significativo debido a que un gran porcentaje de los pacientes se encontraban en un estadio similar al diagnóstico (94%)

Se concluyó que el pronóstico de nuestros pacientes es desfavorable debido al número tan elevado de neuroblastomas metastásicos al momento del diagnóstico (87%), y que no es posible realizar una evaluación de peso pronóstico entre las dos escalas propuestas debido a la similitud de los estadios en que se encuentran la mayoría de nuestros pacientes.

Es necesario implementar protocolos prospectivos para analizar por separado los factores pronósticos en neuroblastoma metastásico y localizado, e incluir otros factores descritos en la literatura, que aun no han sido implementados en nuestro hospital.

ANTECEDENTES

Los tumores derivados del sistema nervioso simpático en los niños se diagnostican histológicamente como neuroblastomas (NB), ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma (1).

En 1864 Virchow hace la primera descripción de NB, se presenta con mayor frecuencia en pacientes con neurofibromatosis, síndrome de Beckwith-Wiedeman y Nesidioblastosis, además se ha asociado en varios casos con el síndrome Hidantoino-fetal (2,3).

Dentro de todas las neoplasias malignas de la infancia, en los Estados Unidos de Norteamérica, el NB representa el tumor sólido extracraneal más común con una frecuencia de 9.6 casos por millón en niños menores de 15 años (4).

En México, aunque su frecuencia no está bien establecida, ocupa entre el séptimo y noveno lugar, y en el Instituto Nacional de Pediatría está entre los primeros siete lugares de presentación de los tumores malignos, con una sobrevida actuarial a 3 años, de acuerdo a clasificación de Evans (cuadro I), es de un 100% para estadio I, 75% para estadio II, 50% para estadio IV-S, 22% para estadio III y 0% para estadio IV; reportándose que al momento del diagnóstico 63.7% se encontraban ya en estadio IV (2,5).

Las dos terceras partes ocurre en niños menores de 5 años, pero puede aparecer en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes; o en ocasiones son congénitos ya que se han detectado en mortinatos prematuros (6).

A pesar de conocer la biología del NB, así como el poder determinar que la edad es un factor pronóstico esencial, continua la discrepancia en la clasificación de este tumor, existiendo 2 grupos principales, Evans e INSS (8).

En la década pasada un numeroso grupo de factores pronósticos se reportaron para el neuroblastoma incluyendo:

1.- edad de diagnóstico

El NB ocurre a una edad media para el diagnóstico igual a dos años y es más frecuente en masculinos (3,7). Es el único tumor maligno en el cual la edad es un factor pronóstico importante, con una sobrevida superior en niños menores de un año independiente de la extensión del tumor al diagnóstico (2,3,5). La disminución de la sobrevida en edades más avanzadas al momento del diagnóstico se acepta universalmente (9,10,11). Los pacientes cuyo diagnóstico es en la edad entre 12 y 24 meses tuvieron un índice de sobrevida menor que aquellos que habían sido diagnosticados antes (10).

Los resultados terapéuticos de NB llevados a cabo de acuerdo a la clasificación de UICC, han demostrado que los pacientes menores de un año de edad, tienen mejor pronóstico que los de 1 año o más (12).

2.- estadio de la enfermedad

Existen varios métodos de estadificación en el NB, y aunque todos ellos presentan deficiencias y obviamente diferencias radicales entre las mismas, los tres principales sistemas de estadificación utilizados hasta ahora son los del Grupo Oncológico Pediátrico (POG), Evans e INSS, coincidiendo en que la etapa es un factor pronóstico definitivo (2), incluso solo rebasada por la edad (13, 14, 15).

Aunque estas escalas de estadificación son mundialmente reconocidas, diferentes grupos pediátricos agregan modificaciones a cada escala (1). Ver tablas 1, 2 y 3.

3.- localización del tumor primario

Berthold F. et al, han descrito una serie de factores pronósticos para NB localizado y metastásico, argumentando que la evolución en cada uno de estos casos es muy diferente, con una elevada mortalidad como en el NB metastásico; fenómeno que se observó en la revisión de NB realizada previamente en este Instituto (5,8,16)

Los sitios de metástasis son los nódulos linfáticos (regional o diseminado), huesos, médula ósea, hígado y tejido subcutáneo (3) ver tabla 4. El sitio principal de metástasis son los huesos y de estos, el más frecuente es el cráneo y las órbitas, existe también en médula ósea, a nivel ganglionar y pulmonar (2,6). En paciente menores de un año, se encuentra con mayor frecuencia metástasis hepáticas, en médula ósea y subcutáneas, estas últimas presentan una coloración azulada, y su palpación produce elevación de la presión arterial (2).

La existencia de metástasis óseas tiene pronóstico particularmente malo y a veces las metástasis se detectan antes que el sitio primario. La menor edad del diagnóstico y el origen del tumor primario en el tórax, son considerados como signos de buen pronóstico (1,7,9,11,15-18).

Para definir la extensión de la enfermedad se recomienda la pauta descrita por Brodeur G.M. en 1988 (3, 19); recientemente se han descrito criterios histológicos en los cuales involucran el compromiso de

ganglios linfáticos regionales para definir si existe o no metástasis de la enfermedad (criterio tomado en cuenta en la clasificación INSS) (20,21)

4.- reseabilidad

La cirugía en el manejo del NB tiene un papel de suma importancia en el plano terapéutico en estadios iniciales, es curativa, y en el terreno pronóstico es la base de la clasificación del INSS.(3,22).

5.- afección de ganglios linfáticos regionales

Como se ha descrito anteriormente, existen evidencias clínicas y estadísticas que demuestran que no existe diferencia pronóstica entre los grupos de NB con afección única a ganglios regionales y el grupo de NB con enfermedad diseminada (20,23,24)

6.- histología

El NB es uno de los tumores catalogados por los patólogos como de células redondas y pequeñas(2,3), y se caracteriza por un crecimiento difuso de las células neuroblásticas indiferenciadas. La clasificación pronóstica del neuroblastoma basada en factores histopatológicos es motivo de múltiples investigaciones(3). El sistema de clasificación más usado es el propuesto por Shimada y colaboradores, donde utiliza edad y factores histológicos: presencia o ausencia de estroma, grado de diferenciación y el índice mitosis/cariorexis (MKI); aunque Joshi et al en 1992 agregan como factor pronóstico favorable la presencia de calcificaciones y bajo índice de mitosis (21,26). La diferenciación histológica o la maduración del tumor se asocia con un mejor pronóstico(1). Aunque en el momento actual esta clasificación a caído en desuso para muchos grupos oncológicos.

7.- marcadores biológicos

El NB secreta cantidades variables de sustancias que han sido estudiadas como factor pronóstico, de ellas, los metabolitos más excretados son el ácido vanilmandélico (AVM) y el ácido homovanílico (AHV). Los valores absolutos de AVM y AHV no tienen un valor pronóstico, sino su relación AVM/AHV (cuanto más alto el valor mejor el pronóstico). Existen algunos más, los cuales se reúnen en la tabla 5.

8. - genéticos.

La posibilidad de NB en hermanos o hijos de pacientes con NB se calcula en menos de 6%. Kundson y Strong propone que del 20 al 30% de los NB son heredados con una mutación precigótica aunada a un evento postcigótico, y en el resto de los casos ambos eventos son postcigóticos(2,27).

Se han relacionado alteraciones cromosómicas en el neuroblastoma, que pueden ser asociados con cierto pronóstico, a saber:

-delección del cromosoma 1p o cromosoma 17

Citogenéticamente se han encontrado anomalías en el 80% de las células de NB, la más consistente es la delección o desarreglo del brazo corto del cromosoma 1 y en segundo lugar del cromosoma 17, las cuales se han asociado a un peor pronóstico (19,28).

-amplificación del N myc:

La amplificación de una secuencia DNA estrechamente relacionada con el oncogen c-myc fue demostrada por primera vez en NB en 1983, la amplificación de este proto-oncogen llamado N-myc (localizado en 2p23-24), se ha correlacionado con estados de enfermedad avanzada y con un progreso rápido de la enfermedad (11,28).

Aproximadamente 25-30% de niños con NB tienen amplificación del N-myc en sus tumores por arriba de 500 veces, y se correlaciona fuertemente con un pobre pronóstico (29).

-contenido de DNA

El contenido de DNA en las células tumorales es de valor pronóstico. Este se puede obtener rápidamente por citometría de flujo marcando al tumor como pseudodiploide, diploide o hiperdiploide(2). Se ha observado en el NB un mal pronóstico en cariotipos con pseudodiploidia o tetradiploidia, y una evolución favorable en pacientes con cariotipos triploides (28).

JUSTIFICACION

El neuroblastoma es un tumor sólido, su estimación pronóstica es difícil en base a ciertas características biológicas. En las últimas 2 décadas se han descrito una serie de factores pronósticos, que dependen en gran parte del estadio al diagnóstico y marcadores biológicos o genéticos. Existen revisiones de factores genéticos en poblaciones diferentes a la nuestra, lo que nos hace necesario definir la correlación con nuestra población, ya que en un trabajo realizado previamente en nuestra Institución un alto porcentaje de los neuroblastomas diagnosticados se encontraban con metástasis al diagnóstico, pero en algunos casos se observó una evolución diferente a la descrita en la literatura.

La determinación de factores pronósticos en NB como los marcadores biológicos o genéticos implican costos elevados para los hospitales de un país en vías de desarrollo, por lo que se debe de evaluar costo-beneficio de estos, y definir si realmente son necesarios para poder tomar una decisión terapéutica.

La escala de estadificación hasta hace pocos años fué la de Evans la cual ha sido cambiada por la escala de POG, y de acuerdo a la literatura actual son superadas por la escala INSS de estadificación; hipótesis no corroborada en nuestro medio.

OBJETIVOS

1.- Evaluar la evolución de los pacientes con el diagnóstico de neuroblastoma del Instituto Nacional de Pediatría en base a la clasificación de Evans, durante los años de 1984 a 1994

2.- Reunir a los pacientes con el diagnóstico de neuroblastoma que puedan ser restadificados en base a la clasificación del INSS, y que fueran vistos en el Instituto Nacional de Pediatría durante los años de 1984 a 1994.

3.- Determinar la evolución de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría en base a la restadificación del INSS.

4.- Determinar la evolución de los pacientes con el diagnóstico de neuroblastoma del Instituto Nacional de Pediatría, durante los años de 1984 a 1994 en base a:

-edad diagnóstico

-sexo

-presencia de síntomas al diagnóstico

-tiempo de evolución entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de certeza

-presencia de tumor palpable o visible

-presencia de dolor

-presencia de fiebre

-presencia de diarrea

-presencia de hipertensión arterial sistémica

-presencia de crisis convulsivas

-presencia de síndrome de Horner

-presencia de lesión tumoral en piel

-presencia de síndrome de compresión de vena cava superior

-presencia de compresión de médula espinal

-presencia de hemihipertrofia

-número de síntomas

-sitio del tumor primario

-afección de ganglios linfáticos

-niveles de hemoglobina al ingreso

- número de leucocitos por dl
- resecabilidad de tumor primario
- presencia de metástasis a hueso
- presencia de metástasis a médula ósea
- presencia de metástasis a hígado
- presencia de metástasis a tejido celular subcutáneo
- presencia de metástasis pulmonar
- presencia de metástasis a sistema nervioso central
- presencia de metástasis a canal raquídeo
- número de metástasis al diagnóstico

5.- Establecer una correlación estadística de los factores de riesgo en relación con la evolución final de los pacientes.

HIPOTESIS

- 1.- La clasificación de EVANS puede establecer el pronóstico de los pacientes con neuroblastoma del Instituto Nacional de pediatría
- 2.- Existen factores pronósticos independientes del estadio, al momento del diagnóstico

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal

MATERIAL Y METODO

Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes con el diagnóstico de NB captados por el departamento de Oncología de Instituto Nacional de Pediatría (México) de enero de 1984 a diciembre de 1994. Se excluyeron a los pacientes que se encontraban aun en fase de tratamiento, que no se corroboró el diagnóstico histopatológico, o pacientes con un expediente clínico incompleto.

La hoja de captura (se anexa al final del trabajo) incluyó 33 variables escogidas como significativas en base a la literatura médica, aspectos clínicos y a un estudio previo realizado en este Instituto

Para el manejo estadístico se utilizó una computadora Acer modelo Acer Power 3336 , con los microsoft Excel for Windows version 4.0 como hoja de cálculo y Epi Info version 6.02 para el análisis estadístico tanto para el cálculo descriptivo como los análisis de distribución ANOVA.

Todas la variables fueron contrastadas contra la variable de evolución final en búsqueda de alguna correlación estadística significativa (Tabla 7).

CONSIDERACIONES ETICAS

Dado que se trata de un estudio retrospectivo en el que se efectuó revisión de expedientes clínicos no se consideró necesario la elaboración de una carta de consentimiento informado.

RESULTADOS:

Se incluyeron 55 pacientes con edades entre 1 y 168 meses con una media de 35 meses, de los cuales 33 fueron hombres y 22 mujeres. Se encontraron en estadio I de EVANS 1 paciente, en estadio II 2 pacientes, en estadio III 7 pacientes, en estadio IV 40 pacientes y en estadio IVs 5 paciente. Se reestadificaron el total de los pacientes de acuerdo a la clasificación INNS encontrándose en estadio 1, 1 paciente; en estadio 2A, 1; en estadio 2B 1; en estadio 3, 6. en estadio 4, 41; y en estadio 4s, 5 paciente. En la evolución final, 45 pacientes fallecieron y 10 se consideraron libres de enfermedad.

Análisis por variable.

-Edad.

La media de la edad fué de 35.65 meses con una mínima de 1 mes y una máxima de 168 meses, para una desviación estándar de 35.32. Siendo manores de un año 18 y mayores de 1 año 37 pacientes

-Sexo

Se encontró que 33 pacientes fueron masculinos y 22 femeninos, con una relación 1 mujer por 1.5 hombre

-Presencia de síntomas al diagnóstico

El 100% de los pacientes presentaban al menos 1 síntoma previo al diagnóstico, y el más frecuente fué masa palpable con un 70% de presentación.

-Tiempo de evolución del inicio del síntoma al diagnóstico de certeza

Se agruparon por meses, teniendo el 63.7% al menos 2 meses de evolución, con una media fué de 4.78 meses con una desviación estandar de 8.55 meses, considerando que el 7.2% tuvieron entre 13 y 40 meses.

-Numero de síntomas

El 38.2% de los pacientes presentaron 2 síntomas a su ingreso y 34.5% 1 síntomas; la media fué de 2.08 síntomas con una desviación estándar de 0.95.

Se analizaron 11 síntomas, que por frecuencia de presentación se incluyeron, de los cuales una masa palpable se presentó en 39 pacientes (70%), fiebre 28 pacientes (50%), dolor 17 pacientes (30%), compresión radicular (27%), síndrome de compresión de vena cava superior 6 pacientes (11%), diarrea intratable 4 pacientes (7%), crisis convulsivas, síndrome de Horner y lesiones en piel solo en 1 paciente (2%), y no se observó hipertensión arterial sistémica o hemihipertrofia.

- Sitio de tumor primario

El sitio que con mayor frecuencia se observó fue el retroperitoneo seguido de suprarrenales, distribuidos de acuerdo a la tabla 7.

- Involucro a ganglios linfáticos

En 17 (31%) pacientes se encontró involucro a ganglios linfáticos, ya sea perilesionales o a distancia

- Niveles de hemoglobina

En 41 pacientes (75%) se encontró niveles disminuidos de hemoglobina

- Niveles de leucocitos

En 32 (58%) pacientes la cuantificación de leucocitos se encontró normal, en 18 (33%) disminuidos y en 5 (9%) aumentados.

- Cirugía realizada

Se realizó en 17 pacientes (31%) la extirpación total del tumor, en 33 pacientes (60%) biopsia de la lesión, y en 5 pacientes (9%) solo resección parcial.

- Presencia de metástasis

Se reportaron metástasis a hueso, médula ósea, hígado, tejido celular subcutáneo, pulmonares, canal raquídeo y a sistema nervioso central (en orden de frecuencia); de acuerdo a la tabla 8. Dentro de las metástasis a hueso 18 (33%) fueron única y 15 (27%) múltiple

- Número de metástasis

Se agruparon los pacientes en grupos por número de metástasis, 24 pacientes (43%) presentaron 2 metástasis, 12 pacientes (22%) una metástasis, 9 pacientes (16%) presentaron 3 metástasis y 2 pacientes (3%) 4 metástasis. Sin metástasis 8 pacientes (14%).

La media para esta variable fué de 2 metástasis con una desviación estandar 0.87

- Clasificación Evans

De acuerdo a esta, se clasificaron los 55 pacientes como se muestra en la tabla 9

- Clasificación INNS

De acuerdo a esta, se clasificaron los 55 pacientes como se muestra en la tabla 10

Análisis de correlación de variables

Se realizó un análisis de correlación entre las variables reportadas y la evolución final de la enfermedad, encontrándose que el sexo, la cirugía realizada, la metástasis a médula ósea o a hueso, el número total de metástasis y el estadio Evan o INSS tuvieron una relación estadísticamente significativa, como se muestra en la tabla 11.

Considerando a la edad como un factor pronóstico descrito ampliamente en la literatura como de suma importancia se realizaron análisis de correlación de acuerdo a varios criterios:

Se dividen en 2 grupos de edad:

1) MENORES DE UN AÑO

Se encontraron 18 pacientes menores de un año, con una evolución favorable 5 pacientes (28%), y 13 pacientes (72%) una evolución fatal.

2) MAYORES DE UN AÑO

Se encontraron 37 pacientes mayores de un año, con una evolución favorable 5 pacientes (13%), y 32 pacientes (87%) una evolución fatal.

Al separar el estadio EVANS por grupo se encontró:

EVANS	EVOLUCION		PACIENTES	
	FAVORABLE	FATAL	- 1 año	+ 1 años
I	1	0	1	0
II	2	0	1	1
III	3	4	2	5
IV	4	36	13	27
IVs	0	5	1	4
TOTAL	10	45	18	37

Mayores de un año se encontraban en estadio avanzado el 97.2% y un 88.8 % de los pacientes menores de un año.

Una vez realizado esto se procedió a clasificar solo los pacientes con estadio IV encontrándose 40 pacientes en estadio IV, 36 con una evolución fatal y 4 con una evolución favorable. Se busca en estos pacientes una correlación estadísticamente significativa entre la evolución y la edad de los pacientes, para lo cual se realiza análisis de distribución normal ANOVA encontrándose un $p= 0.068$

DISCUSION

Se analizaron retrospectivamente 55 pacientes con el diagnóstico de neuroblastoma en búsqueda de factores pronósticos desfavorable que pudiesen ser aplicables para futuros pacientes con este diagnóstico; se consideraron 32 criterios y una ficha de identidad.

Se intenta realizar una correlación estadística entre cada uno de los 32 criterios y la evolución final de la enfermedad encontrándose con un valor predictivo a:

- 1) El sexo: se observó que los pacientes femeninos todas fallecieron (22) en contraste con los hombres, que de 33 pacientes 23 fallecen y 10 se encuentran libres de enfermedad. Con una $p=0.0039$. Esto contrasta con lo descrito en la literatura ya que no se ha encontrado un valor predictivo al sexo en otros estudios.
- 2) Cirugía realizada: se encontró que de los pacientes con una evolución favorable el 70% se realizó una resección total de tumor primario, en contraste con el 12% de los pacientes con una evolución fatal; llama la atención que de los pacientes con evolución fatal y resección completa del tumor primario el 80% presentaba más de 1 metástasis. Lo que se corroboró cuando se realiza la asociación de la variable cirugía realizada y evolución final con una $p= 0.0022$. Estos coincide con lo referido en la literatura en forma amplia.
- 3) Las metástasis a médula ósea y a hueso cuando se analizan por separado y se comparan con la evolución final tuvieron un significado estadístico con una $p= 0.0027$ y 0.003 respectivamente ya que de todos los pacientes que sobrevivieron ninguno presentó afección a médula ósea y solo 1 presentó afección a hueso, estos factores no se han referido en la literatura médica revisada hasta el momento de la realización de este protocolo, lo cual se debe de considerar como importante para nuestro grupo de pacientes.
- 4) Número de metástasis al momento del diagnóstico: se encontró una relación estadística significativa ($p=0.000047$) entre el número total de metástasis y la evolución final, ya que de los pacientes con una evolución favorable la media de metástasis fué de 0.4 y para los pacientes con una evolución fatal fué de 2.3. Lo cual es de esperarse para cualquier tipo de neoplasia en el humano, hecho ampliamente referido en la literatura.

5) Estadio al momento del diagnóstico: se realizó una estadificación de cada uno de los pacientes de acuerdo a la clasificación propuesta por INSS lográndose en todos los casos, para posteriormente buscar una correlación estadística entre la evolución final y el estadio. Se encontró una correlación estadística con una $p=0.000015$ para la clasificación de Evans y una $p=0.000024$ para la clasificación INSS, datos que concuerdan con lo referido en la literatura. Cuando se intenta realizar una curva de peso para cada variable en búsqueda de mayor valor diagnóstico no es posible realizarla, ya que etapas III y IV de ambas clasificaciones es lo mismo y en estos estadios se encuentran el 85% de nuestros pacientes por lo que estadísticamente no es posible establecer esta relación de peso pronóstico.

Las otras 25 variables analizadas no mostraron tener algún valor pronóstico, sin embargo se analiza en forma más detallada la edad, ya que como se refiere en la literatura esta es un factor pronóstico de suma importancia. Se formaron dos grupos de edad, menores y mayores de un año; en los menores de un año se encontró que el 27.3% tuvo una evolución favorable en contraste con un 13.5% de los pacientes mayores de un año, de estos grupos el 97.2.2% de los mayores de un año se encontraban en un estadio Evans avanzado en contraste con un 88.8% de los pacientes menores de un año, por lo que se atribuye un mejor pronóstico de los pacientes menores de un año en función a la etapa. Se identifican posteriormente a los pacientes con un estadio avanzado (Evans IV) y con evolución favorable calculando la media de la edad en 12.7 meses por lo que no se puede concluir que la edad menor de 12 meses es un factor de buen pronóstico a pesar de una etapa avanzada de la enfermedad en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

De los tumores sólidos en la infancia, el neuroblastoma ocupa un lugar importante en orden de frecuencia con un pronóstico fatal en la gran mayoría de los casos. En nuestro estudio el 81% de los pacientes fallecieron, relacionándose principalmente con la presencia de una enfermedad metastásica. Se analizaron 32 variables, 7 de ellas resultaron tener un valor pronóstico estadísticamente significativo cuando se analizaron en forma independiente, 5 de ellas guardan estrecha relación con la presencia de metástasis y las otras como el sexo femenino y la resección total demostraron tener una relación como factor pronóstico fatal único.

En cuanto a la clasificación de Evans se concluye que como variable independiente representa un factor pronóstico en nuestra población y no fué posible establecer una relación de peso pronóstico estadísticamente demostrable entre las clasificaciones de Evans y la propuesta por INSS, debido a que el universo estudiado se encuentra principalmente en estadios III y IV, muy similares entre ambas clasificaciones, tomando en cuenta que la diferencia substancial se encuentra en las etapas tempranas.

En cuanto a la edad como factor pronóstico independiente, en nuestro estudio no se demostró tal; lo cual pudiese corresponder a otras causas diferentes, como pudiera ser que la población menor de un año presenta mayor morbilidad secundaria al tratamiento con quimioterapia. Otra posible explicación es que la gran mayoría de los pacientes menores de un año presentaban enfermedad metastásica al momento del diagnóstico siendo la enfermedad metastásica un factor pronóstico independiente de la edad (4,8,9), el comportamiento de la enfermedad metastásica es diferente a la enfermedad localizada; sin llegar a establecerse la correlación real de estas variables. Faltaría por resolver si la enfermedad metastásica tiene un comportamiento biológico diferente, al presentar alteraciones citogenéticas observadas en neuroblastomas de mal pronóstico como las relacionadas con el cromosoma 1 y el oncogen N-myc.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Hiroyuk, Shimida, Chatten J.: Histopathologic Pronostic Factors in Neuroblastic Tumors, Definition of Subtypes of Ganglioneuroblastoma, and Age-Linked Classification of Neuroblastomas. *JNCI* 73: 405-416, 1984.
- 2.-Martinez A.A., Neuroblastoma. En Roberto Rivera Luna, *Diagnóstico del Niño con Cáncer, México: ed Mosby, 1994 pp 219-227.*
- 3.-Hayes FA, Smith E: Neuroblastoma. En Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2a edition Philadelphia: ed Lippincott, 1993: pp 739-768.*
- 4.- Berthold F, Overview: biology of neuroblastoma. In pochedly C, ed. *Neuroblastoma: tumor biology and therapy. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990: 1-27.*
- 5.-Luna R, Martínez G., Martínez A.: Neuroblastoma Experiencia del INP, *Cancerología*, vol 34, No 4, pp 673-679 oct-dic 1988.
- 6.-Rubin Freber: *Patología, Ed Panamericana, pp 1040-1041, 1990.*
- 7.-Sabiston: *Tratado de Patología Quirúrgica. 10 edition México: ed Interamericana, pp 1114-1150.*
- 8.-Berthold F., Kassenbohmer R., Zieschang J. , *Multivariate evolution of prognostic Factors in Localized Neuroblastoma. Am J Pediatr Hematol Oncol, vol 16, No 2. 1994.*
- 9.-Berthold F , Harms D , Lampert F, et al. *Risk factors in neuroblastoma of infants. Contrib Oncol 1990; 41: 101-17.*
- 10.- Coldman MA, Alwood H., *Neuroblastoma, Influencia of Age at Diagnosis, Stage, Tumor Site, and Sex on Prognosis, Cancer 46:1896-1901, 1980.*
- 11.-Thomas RPM, Lee JY, Fineberg BB, et al. *An analysis of neuroblastoma at a single institution. Cancer 1984;53:2079-82.*
- 12.-Yoshinobo H., Haruhiko N., *Fifteen Year's Experience of Neuroblastoma: A Prognostic Evaluation According to the Evans and UICC Staging Systems, J Ped Surg, vol 25, No 3 march, 1990: pp.326-329.*
- 13.-Carlson NLT, Christensen IJ, Schroeder H, et al. *Prognostic factors in neuroblastoma treated in Denmark from 1943 to 1980. Cancer 1986;58:2726-35.*
- 14.-Hata Y, Naito H, Sasaki J, et al. *Fifteen years' experience of neuroblastoma: a prognosis evaluation according to the Evans and UICC staging systems. J Pediatr Surg 1990;25:326-9.*

- 15.-Kajanti M. Neuroblastoma in 88 children. Clinical Features, prognostic factors, results and late effects of therapy. *Ann Clin Res* 1983; 39:1-68.
- 16.-Berthold F, Trechow R, Utach S, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma. A multivariate analysis of 182 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:207-15.
- 17.-Evans AE, D'Angio GJ, Proppert K, et al. Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer* 1987;59:1853-9.
- 18.-Coldman AJ, Fryer CJH, Elwood JM, et al. Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis. *Cancer* 1980;46:1896-901.
- 19.-Peter C., Gregory N. , Pathology Traps and Pitfalls in Histologic. Diagnosis, Immunopathology and Applications of Oncogene Research. *Neurologic Clinics* Vol. 9 No. 2: 254-255, May 1991.
- 20.-Hassen S., Kaizer H., White J., Prognostic Factors in Neuroblastoma Tumor, *Journal of Pediatric Surgery* , vol XI, No 3 june 1976, pp. 287-297.
- 21.-Joshi VV, Canter AB, Altshuler G, et al. Age-linked prognostic categorization based on a new histologic grading system of neuroblastomas. A clinicopathologic study of 211 cases from the pediatric oncology group. *Cancer* 1992;69:2197-211.
- 22.-DeBernadi B, Rogers D, Carli M, et al. Localized neuroblastoma. Surgical and pathologic staging. *Cancer* 1987;60:1066-72.
- 23.-Hayes FA, Green A, Hustu HO, et al. Surgicopathologic staging of neuroblastoma: prognostic significance of regional lymph node metastases. *J Pediatr* 1983;102:59-62.
- 24.-Ninane J, Pritchard J, Morris Jones PH, et al. Stage II neuroblastoma. Adverse prognostic significance of lymph node involvement. *Arch Dis Child* 1982;57:438-42.
- 25.-Brook FB, Raafat R, Elkocob BB, et al. Histologic and immunohistochemical investigation of neuroblastomas and correlation with prognosis. *Hum Pathol* 1988;19:879-8.
- 26.-Silber JH, Evans AE, Fridman M. Models to predict outcome from childhood neuroblastoma: the role of serum ferritin and tumor histology. *Cancer Res* 1991;51:1426-33.
- 27.-Garret M., Azar C., Brodeur: Neuroblastoma, Effect of Genetic Factors on Prognosis and Treatment, *Cancer*, 70:1685-1694, 1992.

28.-Taylor CPF, McGuckin AG, Bown NP, et al. Rapid detection of prognostic genetic factors in neuroblastoma using fluorescence in situ hybridisation on tumour imprints and bone marrow smears. *Br J Cancer* 1994;69:445-51.

29.- Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al: Internacional criteria for diagnosis, staging and respose to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988;6:1874-82

APENDICE

- El formato de recolección de datos:

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACION: EVALUACION DE FACTORES PRONOSTICOS EN
NEUROBLASTOMA. EXPERIENCIA CLINICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

No _____ Registro _____

1.- Edad en meses _____

2.- Sexo _____

3.- Presencia de síntomas o signos al diagnóstico histopatológico _____

4.- Tiempo de evolución en meses _____

Señale la presencia del signo o síntoma descrito:

5.- tumor palpable o visible _____

6.- fiebre _____

7.- hipertensión arterial _____

8.- sx. de Horner _____

9.- sx. de compresión de vena cava _____

10.- hemihipertrofia _____

11.- dolor _____

12.- diarrea intratable _____

13.- crisis convulsivas _____

14.- lesión tumoral en piel _____

15.- compresión de médula espinal _____

16.- Número total de síntomas o signos _____

17.- Sitio del tumor primario _____

Refiere los siguientes paraclínicos al ingreso del paciente:

18.- Hemoglobina _____ 19.- Leucocitos _____

20.- Cirugía realizada (señale el procedimiento) _____

21.- Diagnóstico patológico _____

Señale la presencia de metástasis a:

22.- ganglios linfáticos _____

23.- hígado _____

24.- pulmones _____

25.- canal raquídeo _____

26.- médula ósea _____

27.- tejido subcutáneo _____

28.- sistema nervioso central _____

29.- Presencia de metástasis a hueso _____

30.- Número de metástasis totales encontradas _____

31.- Estadio EVANS _____ 32.- Estadio INNS _____

33.- Evolución final _____

TABLA 1 Clasificación Evans:

ESTADIO I	Tumor confinado a un solo sitio u órgano de origen
ESTADIO II	Tumor que se extiende por continuidad más allá del órgano o estructura de origen, pero no cruza la línea media. Los ganglios regionales homolaterales pueden estar comprometidos.
ESTADIO III	Tumor que se extiende por continuidad más allá de la línea media. Los ganglios regionales bilaterales pueden estar comprometidos.
ESTADIO IV	Enfermedad distante que compromete el esqueleto, órganos parenquimatosos, tejidos blandos o grupos de ganglios linfáticos distantes.
ESTADIO IVs	(categoría especial) Es un estadio I o II con enfermedad distante confinada a uno o más de los siguientes sitios: hígado, piel, y/o médula ósea, sin evidencia radiológica de metástasis óseas.

TABLA 2 Escala POG (Grupo Pediátrico Oncológico)

Etapa A	Resección completa del tumor primario, márgenes histológicamente positivos o negativos. Los ganglios linfáticos intracavitarios no están intimamente adheridos y al ser resecaos se encuentran histológicamente libres de tumor. Si el primario es abdominal (incluyendo pelvis) el hígado está libre de tumor.
Etapa B	Resección incompleta del primario. Los ganglios linfáticos y el hígado están libres de tumor como en la etapa A.
Etapa C	Resección completa o incompleta del primario. Los ganglios intracavitarios son positivos para infiltración. El hígado está histológicamente libre de tumor.
Etapa D	Enfermedad diseminada más allá de los ganglios linfáticos intracavitarios.
Etapa DS	Niños menores de 1 año de edad con estadio IVs (Evans)

TABLA 3 Escala INSS (Escala Internacional)

Estadio 1	Tumor localizado, confinado al área de origen; resección completa, con o sin enfermedad residual microscópica; identificación microscópica de linfáticos libres de enfermedad ipsi o contralateral.
Estadio 2a	Tumor unilateral con resección incompleta; identificando microscópicamente ganglios linfáticos libres ipsi y contralateral.
Estadio 2b	Tumor unilateral con o sin resección completa; con identificación microscópica de infiltración de linfáticos del mismo lado, pero contralaterales libres
Estadio 3	Tumor infiltrante que cruza la línea media con o sin involucro de ganglios linfáticos regionales o tumor unilateral con ganglios linfáticos contralaterales involucrados, o tumor en línea media.
Estadio 4	Diseminación del tumor a ganglios linfáticos a distancia, hueso, médula ósea, hígado y/u otros órganos (a excepción de los definidos en estadio 4s).
Estadio 4s	Tumor primario localizado como se definió en los estadio 1 y 2 con diseminación limitada al hígado, piel y/o médula ósea.

TABLA 4 REPORTE EN LA LITERATURA DEL SITIO PRIMARIO

FRECUENCIA DE SITIO PRIMARIO	
Abdomen	70%
(solo a suprarrenal 35%)	
Torax	15%
Cadena cervical	5%
Pelvis	5%
Otros (nervio ciático, tejidos adyacentes a testículo)	5%

TABLA 5 MARCADORES BIOLÓGICOS PARA NEUROBLASTOMA

MARCADORES BIOLÓGICOS EN NEUROBLASTOMA	PRONOSTICO
Relación ácido vanílmándélico / ácido homovanílico elevado	Mejor
Niveles urinarios de ácido vanilacético	Mal
Niveles séricos de dopamina elevados	Sin valor
Niveles urinarios de cistatona elevados	Mal
Niveles séricos de enolasa neuronó-especifica solo en menores de 1 año, por arriba de 100 manogramos/ml	Mal
Niveles séricos de ferritina	Sin valor
Niveles séricos de deshidrogenasa láctica por arriba de 13000 unidades/ml	Mal
Niveles séricos de gangliósido GD2	Sin valor

TABLA 6 VARIABLES ANALIZADAS

1.- edad en meses	18.- hemoglobina
2.- sexo	19.- leucocitos
3.- presencia de sintomas o signos al diagnósti	20.- cirugía realizada
4.- tiempo de evolución en meses	21.- diagnóstico patológico
5.- tumor palpable o visible	22.- metástasis a ganglios linfáticos
6.- fiebre	23.- metástasis a hígado
7.- hipertensión rterial sistémica	24.- metástasis a pulmones
8.- síndrome de Horner	25.- metástasis a canal raquídeo
9.- síndrome de compresión de vena cava	26.- metástasis a médula ósea
10.- hemihipertrofia	27.- metástasis tejido subcutáneo
11.- dolor	28.- metástasis a sistema nervioso central
12.- diarrea intratable	29.- metástasis a hueso
13.- crisis convulsivas	30.- número de metástasis totales
14.- lesión tumoral en piel	31.- estadio Evans
15.- compresión de médula espinal	32.- estadio INSS
16.- número total de síntomas y signos	33.- evolución final
17.- sitio de tumor primario	

TABLA 7 SITIO DE TUMOR PRIMARIO EN EL ESTUDIO

SITIO DE TUMOR PRIMARIO	PACIENTES	PORCENTAJE
Suprarrenal	17	30.9 %
Retroperitoneal	20	36.4 %
Intramédular	2	3.6 %
Otro sitio abdominal	0	—
Mediastino	3	5.5 %
Cuello	0	—
Desconocido	10	18.2 %
Cualquier otro sitio	3	5.5 %

TABLA 8 METASTASIS REPORTADAS EN EL ESTUDIO

METASTASIS A	NUMERO PACIENTES		NUMERO PACIENTES	
	CON		SIN	
Hueso	33	60%	22	40%
Médula ósea	29	52%	26	48%
Hígado	14	25%	41	75%
Tejido celular subcutáneo	9	16%	46	84%
Pulmones	6	11%	49	89%
Canal raquídeo	3	5%	52	95%
Sistema nervioso central	2	4%	53	96%

TABLA 9 PACIENTES CLASIFICADOS DE ACUERDO A EVANS

CLASIFICACION EVANS	PACIENTES	PORCENTAJE
Estadio I	1	2%
Estadio II	2	4%
Estadio III	7	13%
Estadio IV	40	72%
Estadio IVs	5	9%

TABLA 10 PACIENTES CLASIFICADOS POR INNS

CLASIFICACION INNS	PACIENTES	PORCENTAJE
Estadio 1	1	2%
Estadio 2a	1	2%
Estadio 2b	1	2%
Estadio 3	6	11%
Estadio 4	41	74%
Estadio 4S	5	9%

TABLA 11 ANALISIS DE CORRELACION DE VARIABLES PARA LA EVOLUCION FINAL .

variables contrastada con evolución final	correlación ANOVA p=	Valor:
1.- edad en meses	0.085	
2.- sexo	0.0039	significativo
3.- presencia de síntomas o signos al diagnóstico	---	
4.- tiempo de evolución en meses	0.31	
5.- tumor palpable o visible	0.94	
6.- fiebre	0.53	
7.- hipertensión arterial sistémica	---	
8.- síndrome de Horner	0.64	
9.- síndrome de compresión de vena cava	0.31	
10.- hemihipertrofia	---	
11.- dolor	0.11	
12.- diarrea intratable	0.72	
13.- crisis convulsivas	0.64	
14.- lesión tumoral en piel	0.64	
15.- compresión de médula espinal	0.82	
16.- número total de síntomas y signos	0.25	
17.- sitio de tumor primario	0.96	
18.- hemoglobina	0.72	
19.- leucocitos	0.31	
20.- cirugía realizada	0.0022	significativo
21.- diagnóstico patológico	0.14	
22.- metástasis a ganglios linfáticos	0.57	
23.- metástasis a hígado	0.67	
24.- metástasis a pulmones	0.91	
25.- metástasis a canal raquídeo	0.50	
26.- metástasis a médula ósea	0.0027	significativo
27.- metástasis tejido subcutáneo	0.12	
28.- metástasis a sistema nervioso central	0.51	
29.- metástasis a hueso	0.003	significativo
30.- número de metástasis totales	0.000047	significativo
31.- estadio Evans	0.000015	significativo
32.- estadio INSS	0.000024	significativo