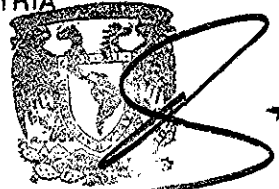


11237
169



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA



DIVISION DE ESPECIALIZACION
FACTORES PRONOSTICACIONALES ASOCIADOS A LA SOBREVIDA DEL NEUROBLATOMA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
PEDIATRIA MEDICA

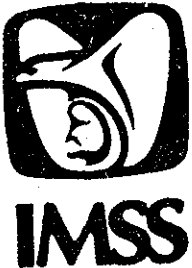
P R E S E
DRA. MARIBEL

INM.S.S. A.C.M.N.
HOSPITAL PEDIATRIA
MAYO 23 2002
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
MARZO DEL 2002

TUTOR: DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR

MEXICO, D.F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN





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.

COLABORADORES:

DR. HUGO RIVERA MARQUEZ
JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGIA HP, CMN SXXI

DR. FERNANDO CERECEDO DIAZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA, HP, CMN SXXI

DRA. MARTHA VALDES SANCHEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA, HP, CMN SXXI.

DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA
SUBJEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION, HP,
CMN SXXI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por bendecir mis manos cada vez que toco a un paciente y por darme seguridad en cada acto que realizo.

A mis padres y abuelos que me han enseñado lo maravilloso que es vivir y gracias a ellos he logrado uno de mis sueños

A mis amigos que me han apoyado y brindado su amistad en forma incondicional. En especial a Nancy, Juana, Mario y Leoncio, por estar conmigo cuando más los he necesitado

A todos esos niños que ahora son angeles por enseñarme el valor de la vida

Gracias, Dios mío por haber puesto en mi camino a ese Angel mi Angel de la guardia que siempre me ha cuidao y estado conmigo en los momentos más difíciles.

GRACIAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Disfruta al máximo con cada niño que veas, cada uno de ellos es un libro abierto que te enseñara más de lo que imaginas ya que no sólo medicina verás en ellos sino más haya de lo que crees.

MARIBEL IBARRA SARLAT

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	11
OBJEIVOS	12
HIPÓTESIS	13
MATERIAL Y METODOS	14
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	18
RESULTADOS	19
GRAFICAS	22
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35

ANTECEDENTES

El neuroblastoma es un tumor que se origina en las células de la cresta neural que posteriormente darán lugar a la médula suprarrenal y a los ganglios linfáticos, es la neoplasia sólida extracraneal más común en la infancia y en la que la edad juega un factor pronóstico muy importante. (1, 2)

Fue descrito por primera vez en 1864 por Virchow y su gran diversidad biológica y clínica en 1910 por Wright y Robertson. (3)

Se origina en cualquier parte de la cresta neural simpática con diferente manifestación dependiendo del sitio primario, si tomamos en cuenta que la cadena simpática se extiende desde la fosa posterior hasta el cóccix (4)

La incidencia del neuroblastoma es de 8.0 y 8.7 por millón anual, respectivamente, en niños blancos y negros menores de 15 años de edad (5, 6) Estos tumores constituyen 8 a 10% de todos los cánceres en la niñez; la relación de varones con mujeres es de 1 2:1. (2, 6)

Se ha clasificado de varias formas a continuación mencionaremos una de ellas

CLASIFICACION DE EVANS:

ESTADIO I - Tumor limitado al órgano o a la estructura de origen

ESTADIO II - Tumor que se extiende en continuidad más allá del órgano o la estructura de origen, pero sin cruzar la línea media, los ganglios linfáticos regionales del lado homolateral pueden estar afectados.



ESTADIO III - Tumor que se extiende en continuidad más allá de la línea media, puede haber compromiso bilateral de los ganglios linfáticos regionales, extensión bilateral de la enfermedad de la línea media

ESTADIO IV - Enfermedad a distancia que afecta al esqueleto, los órganos, los tejidos blandos ganglios linfáticos distantes etc.

ESTADIO IVs - Pacientes que corresponderían a los estadios I o II (con tumor pequeño resecable), pero que tienen enfermedad a distancia limitada sólo a uno o más de los siguientes sitios: hígado, piel o médula ósea (no hueso) (6, 7, 8, 9, 10)

La frecuencia de sitios primarios y los tipos de diseminación metastásica depende de la edad (10) El 65% de los tumores primarios evoluciona dentro del abdomen, aunque algunos niños mayores de un año de edad muestran una incidencia más alta de tumores suprarrenales y más baja de neoplasias torácicas y cervicales que los lactantes (un año de edad o menores) (11)

Los signos y síntomas de presentación del neuroblastoma reflejan el sitio de enfermedad primaria, regional o metastásica. Las molestias pueden variar de plenitud y molestias abdominales a un tumor en abdomen de crecimiento masivo, con insuficiencia respiratoria, hasta la ocurrencia rara de síntomas por compresión vesical e intestinal por un tumor. (12, 13)

Se ha visto en algunos estudios que en las etapas I, II o IVs de Evans la supervivencia a 5 años ha sido de un 70% a 90%, en los lactantes menores de un año

de edad en la etapa IVs más de un 60% tienen una sobrevida a largo plazo. en mayores de un año en la etapa III tienen mal pronóstico hasta de un 40% de sobrevida y en la etapa IV hay un mal pronóstico con un 5%-20% de sobrevida a 5 años a partir del diagnóstico. (14)

Los sitios más frecuentes de metástasis son huesos, médula ósea, ganglios linfáticos (regionales, diseminados), hígado y tejido subcutáneo, hay predilección por metástasis en cráneo (esfenoides y tejido retrobulbar) (15, 16, 17)

La presentación típica en un niño pequeño con enfermedad metastásica a huesos y médula ósea cuando se hace el diagnóstico es una combinación de malestar, febrícula y debilidad (Síndrome de Hutchinson). Son más clásicas la proptosis y equimosis periorbitaria (ojos de mapache) que se observa con la enfermedad metastásica a las regiones retrobulbar y periorbitaria (17, 18)

Debido a los tipos de catecolaminas que se liberan de la mayor parte de los Neuroblastomas, sólo rara vez se encuentra hipertensión, taquicardia, rubor y sudoración; cuando hay hipertensión suele ser mediada por renina, debido a trastorno de la vasculatura renal. (19)

Los tumores paraespinales pueden extenderse hacia el agujero neural de los cuerpos vertebrales y causar diversos síntomas relacionados con la compresión de raíces nerviosas y de la médula espinal (20) La afección de la piel (nódulos subcutáneos azulosos, no sensibles) se observa exclusivamente en lactantes con tumor en estadio de Evans etapa IVs. (21)

Los criterios para establecer el diagnóstico del neuroblastoma han variado a ni

7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

vel mundial. desde requerir la confirmación por biopsia, hasta identificar un tumor compatible mediante técnicas de imágenes diagnósticas aunadas a un aumento de las catecolaminas urinarias, que se excretan en 90% a 95% de los pacientes. (22)

Se puede detectar la amplificación del proto-oncogén N-myc o de su producto genético en el tejido tumoral. La progresión rápida de la enfermedad se relaciona con la amplificación del N-myc y requiere tratamiento intensivo. es por eso que en mayores de un año de edad el pronóstico es más desfavorable (23, 24)

La hiperdiploidia es un buen hallazgo mientras un contenido de DNA cercano al hiperdiploide se relaciona con enfermedad avanzada y un mal pronóstico (25)

El pronóstico en el neuroblastoma varia considerablemente dependiendo del sexo, la edad al diagnóstico, el estadio clínico, el sitio primario, el subtipo histopatológico y el protocolo de tratamiento, siendo considerados como factores de riesgo independientes y en el mismo orden la influencia en la sobrevivencia. (26, 27) Después de un año de edad el pronóstico empeora de manera significativa a pesar de haber administrado una quimioterapia agresiva. (28)

Algunos niños tienen metástasis al diagnóstico, muchos factores clínicos y biológicos incluyendo la edad y biología del tumor se ha visto que influyen en el pronóstico, específicamente los sitios de las metástasis (29)

La metaiodobencilguanidina (MIBG) tiene una alta sensibilidad y especificidad para detectar metástasis óseas. hasta en un 90% se utiliza como tratamiento quimioterapéutico en pacientes con neuroblastoma que tienen recurrencia o persistencia de la enfermedad, funcionando adecuadamente y con buena respuesta clínica en niños mayores de un año de edad, por lo que también se dice tiene un gran valor pronóstico. (29, 30)

Estudios recientes han demostrado que la supervivencia incrementa con la resección quirúrgica total del tumor a nivel abdominal en el estadio III de Evans. (31)

Sin embargo se ha visto que no es necesaria la resección quirúrgica en pacientes menores de un año de edad, ya que tienen un excelente pronóstico únicamente con quimioterapia y mayor en aquellos que se les diagnostica la enfermedad a los 6 meses de edad o menos, también en los que presentan estadios I y II no es necesaria la resección tumoral (32)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El neuroblastoma es un tipo de tumor que afecta en la edad pediátrica observando se en algunas estadísticas mejor pronóstico si se detecta en menores de 6 meses de edad ya que en niños mayores el pronóstico de vida se ve muy reducido, esto aunado a los sitios de metástasis y a la clasificación de Evans en que se encuentre el tumor. Por lo que es importante plantearnos la siguiente pregunta:

1.- ¿ Cuáles son los factores que influyen en la sobrevida de pacientes con neuroblastoma ?

JUSTIFICACION

La sobrevida en pacientes con neuroblastoma ha sido baja en la mayoría de las series de otros países, sobretodo en estadios avanzados, por lo que se requiere determinar cuáles son los factores que influyen en la sobrevida de pacientes con neuroblastoma en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

- Determinar los factores que influyen en la sobrevida y pronóstico de pacientes con neuroblastoma.
- Establecer la sobrevida de acuerdo a localización, estadio, edad e histología en el neuroblastoma.

HIPOTESIS

- 1.- Los pacientes con neuroblastoma es estadio avanzado tendrán menor sobrevivida comparado con aquellos que presentan estadios iniciales de la enfermedad

- 2.- Los pacientes menores de un año de edad tendrán mejor sobrevivida que los niños mayores de un año de edad.

- 3.- Los pacientes con localización intraabdominal tendrán peor pronóstico comparado con aquellos con localización en otros sitios.

- 4.- Los pacientes que presenten neuroblastoma de histología diferenciado tendrán mejor pronóstico y sobrevivida que los que presentan indiferenciado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO:

El presente estudio es observacional con un diseño transversal descriptivo que corresponde al área de pronóstico y sobrevida, con una dirección prospectiva y retrolectivo.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma que hayan ingresado al Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI (C.M.N. S. XXI) del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes pediátricos de cualquier sexo, menores de 17 años, con diagnóstico de neuroblastoma en cualquier estadio e histología, confirmado por el servicio de patología, siendo manejados por el servicio de Oncología Pediátrica en el período comprendido del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1999

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que hayan abandonado su tratamiento de quimioterapia
- Pacientes en los que sus expedientes estén incompletos

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Pacientes que hayan fallecido por otras causas diferentes a la neoplasia o sus complicaciones habituales serán eliminados del estudio más no del análisis
- Cambio de residencia o pérdida de vigencia de derecho a servicio médico por parte del I M S S

VARIABLES:

• INDEPENDIENTES:

- A) **Edad:** Corresponde al tiempo de vida del paciente expresado en años y meses. **Variable cuantitativa discreta:** expresada en años o meses.
- B) **Sexo:** Corresponde al género del paciente. **Variable cualitativa dicotómica:** masculino o femenino.
- C) **Localización de la tumoración:** Corresponde al lugar de aparición de la masa tumoral. **Variable cualitativa nominal:** sitio anatómico de aparición
- D) **Estadio clínico de la enfermedad:** Corresponde al grado de infiltración neoplásica **Variable cualitativa ordinal:** I, II, III o IV
- E) **Histología:** Corresponde al tipo de morfología celular diferenciado o in diferenciado.

• DEPENDIENTES:

- A) **Sobrevida:** Corresponde al lapso entre el diagnóstico de la enfermedad y algún evento de recaída y/o muerte **Variable cuantitativa discreta:** número de meses



TAMAÑO DE MUESTRA:

No requiere cálculo de muestra ya que se trata de un estudio descriptivo en el que se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al hospital entre 1990 y 1999.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizó estadística descriptiva para las variables cualitativas con medidas de tendencia central (media, moda). Se realizaron curvas de supervivencia actuarial global y libre de enfermedad para todos los tumores y desglosado para cada localización. Se utilizara además la prueba de logrank para el análisis.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que hayan ingresado al Hospital de Pediatría del C.M.N. S. XXI con el diagnóstico de neuroblastoma en el periodo comprendido del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1999 para la recolección de datos. Se analizó estadio de la enfermedad por grupo de edad y localización tumoral para así poder determinar pronóstico y sobrevida del neuroblastoma a 5 años.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS

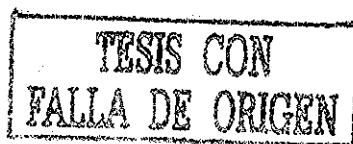
Se revisaron 30 expedientes en un periodo de 10 años desde el primero de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1999 en pacientes con diagnóstico de neuroblastoma de los cuales 16 (53%) fueron del sexo masculino y 14 (47%) del sexo femenino con una relación M:F 1 1:1. (Gráfica 1)

Con una media de edad de 3.3 años con un rango de edad desde un mes hasta los nueve años, distribuidos de la siguiente manera: 40% (12 pacientes) correspondía a menores de un año de edad 27% (8 pacientes) desde 1 a 3 años, 33% (10 pacientes) mayores de 3 años de edad (Ver gráfica 2)

En cuanto a localización: a nivel suprarrenal se encontró 57% (17), torácico 7% (2), retroperitoneo 10% (3), paravertebral 13% (4), mediastino 3% (1) y desconocido 10% (3) (Gráfica 3)

El estadio del neuroblastoma fue I y II 20% (6 pacientes), estadio III 13% (4 pacientes), estadio IV 57% (17 pacientes) y estadio IVs 10% (3 pacientes) (Gráfica 4)

Se utilizaron dos esquemas de quimioterapia en los pacientes, el esquema A se uso en aquellos con estadios iniciales de la enfermedad o en menores de dos años de edad el cual consistió en quimioterapia con ciclofosfámido 150 mg/m²SC/día durante 7 días más epirrubicina 40 mg/m²SC/día por un



sólo día el octavo día

El esquema B consistió en la aplicación de cisplatino 50 mg/m²SC durante 3 días más ifosfamida 2 gr/m²SC/día y VP-16 100 mg/m²SC/día ambos por 3 días. En mayores de dos años o con estadio III o IVs se aplico el esquema A más el B.

A todos los pacientes se les realizó el diagnóstico mediante biopsia y cada 4 cursos de quimioterapia se realizaba tomografía axial computada del tumor para valorar resección de tumoración residual.

El esquema A se aplico al 40% (12 pacientes) y el A más el B al 57% (17 pacientes), al 13% (4 pacientes) se aplico además 131-MIBG y al 33% (10 pacientes) se dio además quimioterapia, a ninguno se le realizo resección tumoral.

Las causas de defunción no se vieron relacionadas al uso de quimioterapia más agresiva, no se elimino a ningún paciente del estudio ya que la causa de defunción fueron relacionadas directamente a la neoplasia y su estadio y no a otras causas.

Los menores de un año de edad tuvieron una sobrevida global de 74% y en mayores de 1 año de edad de 33% a 5 años (Gráfica 5)

Por localización a nivel intraabdominal la sobrevida a 5 años fue de 56% y en mediastino un 100%

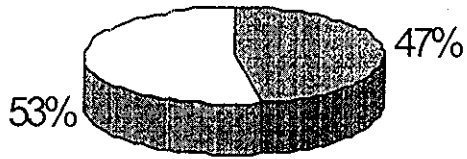


La sobrevida actuarial global a 5 años por estadios I, II y IVs fue de un 100% y en los estadios III y IV fué de 27% (Gráfica 6)

Por histología la sobrevida actuarial global en el diferenciado fue de 91% y en el indiferenciado de 23%. (Gráfica 7)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

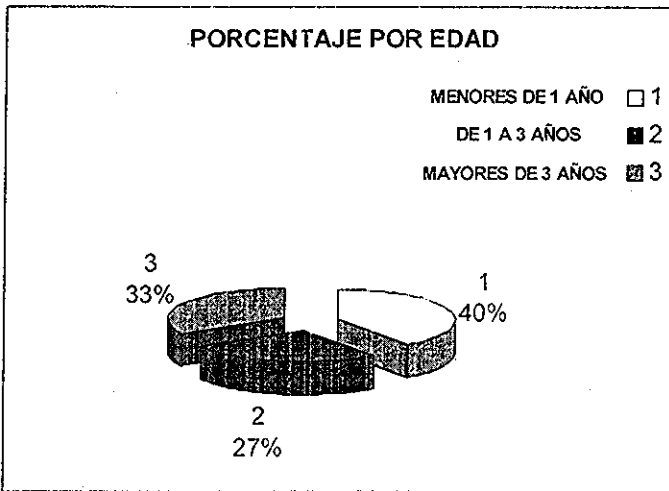
PORCENTAJE POR SEXO



MASCULINO 1 FEMENINO 2

GRAFICA 2

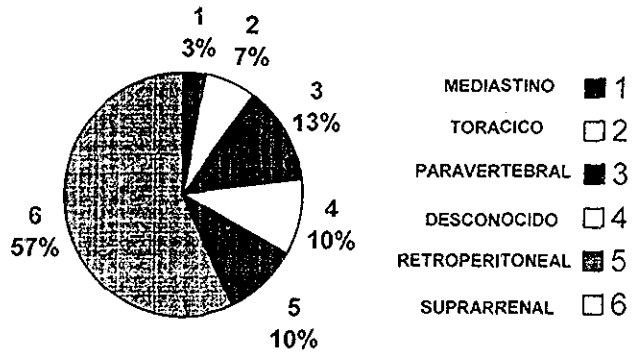
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



GRAFICA 2

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





PORCENTAJE POR LOCALIZACION

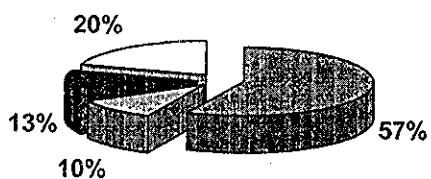


GRAFICA 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PORCENTAJE POR ESTADIOS

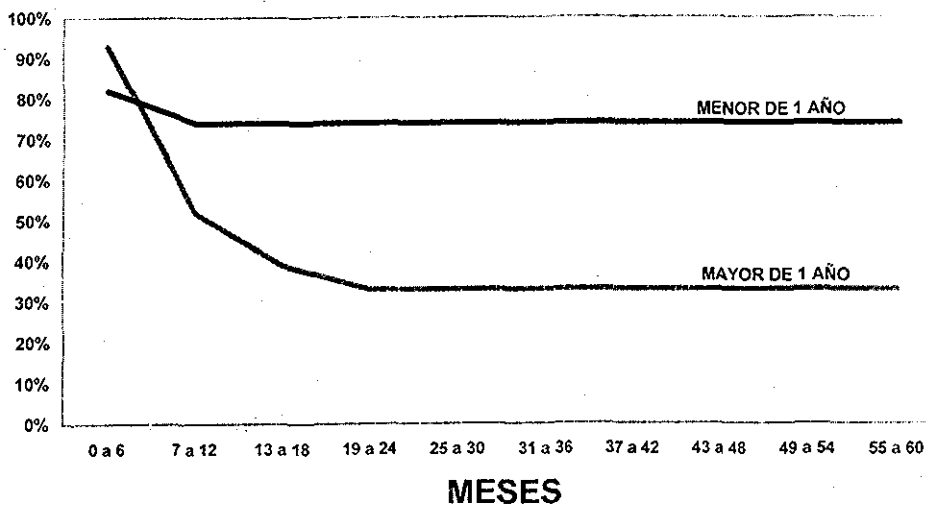
- ESTADIO IV  1
- ESTADIO IVs  2
- ESTADIO III  3
- ESTADIO I, II  4



GRAFICA 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

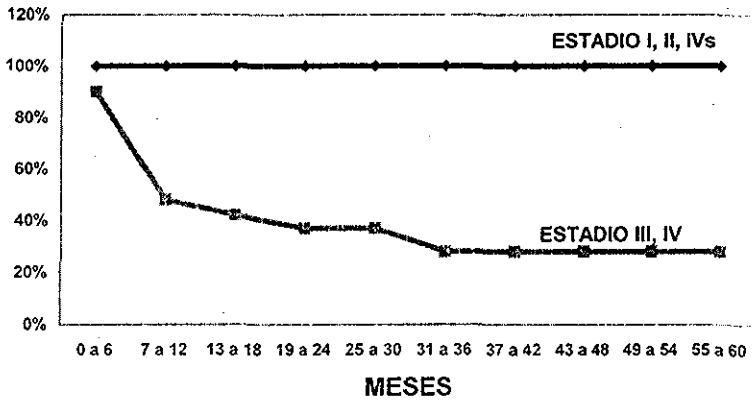
SOBREVIDA POR EDAD



GRAFICA 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

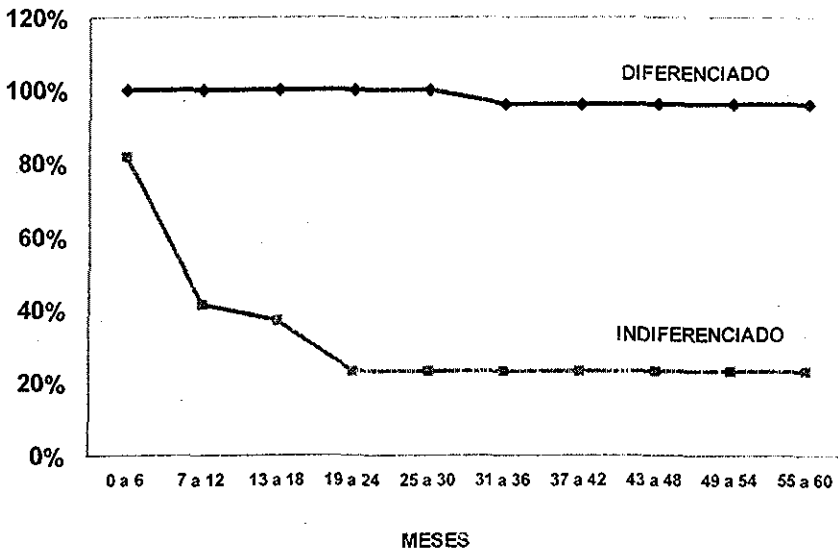
SOBREVIDA POR ESTADIOS



GRAFICA 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SOBREVIDA POR HISTOLOGIA



GRAFICA 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

En nuestra revisión a 10 años se observó hubo más pacientes del sexo masculino (53%) que del sexo femenino (47%) con una relación M:F 1.1:1. (Gráfica 1) Al contrario de lo encontrado en la literatura que la relación es 1.2:1 masculino y femenino respectivamente

En cuanto a edad tuvimos un 60% de pacientes menores de un año y un 40% mayores de un año. Encontrando peor pronóstico y sobrevivencia en niños mayores de un año pudiendo corroborar nuestras hipótesis, lo revisado en otras series y en la literatura, ya que se ha encontrado que cuando se detecta en menores de un año la enfermedad tiene un mejor pronóstico.

Hubo mayor sobrevivencia a cinco años en menores de un año siendo de un 74% contra un 33% en mayores de un año, los niños menores de un año tienen mayor posibilidad de sobrevivencia encontrando una meseta desde los 7 meses de supervivencia manteniéndose así hasta 60 meses, sin embargo en mayores de un año de edad la meseta se observó a partir de los 25 meses de sobrevivencia.

En base a la prueba de Logrank se obtuvieron 15 pérdidas observadas siendo 3 en menores de un año y 12 en mayores de un año, con

15 pérdidas esperadas a cinco años de supervivencia. (Tabla 1)

La localización fue mayor a nivel intraabdominal de un (83%) predominando en suprarrenal (57%) con menor sobrevida a éste nivel y peor pronóstico en la localización intraabdominal. Muy similar a otras series en donde la localización predomino a nivel suprarrenal.

En los estadios I, II y IVs no hubo pérdidas observadas manteniendo la supervivencia en un 100% y en los estadios III y IV la sobrevida llego hasta un 27% con una meseta alcanzada a los 31 meses de sobrevida, predominando el estadio IV en un 57%, teniendo 15 pérdidas observadas con un total de 15 pérdidas esperadas. (Tabla 2)

De acuerdo a la histología tuvimos un 43% de tipo diferenciado y un 57% de indiferenciado de los cuales hubo mayor supervivencia en el diferenciado manteniéndose en un 91% después de 31 meses de sobrevida, con una pérdida observada y en el indiferenciado con menor sobrevida manteniéndose en un 23% desde los 19 meses de supervivencia con 13 pérdidas observadas, siendo un total de 14 pérdidas observadas y esperadas (Tabla 3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Rango en meses	Número de pacientes en riesgo			Número de pérdidas observadas			Número de pérdidas esperadas		
	< 1 AÑO	> 1 AÑO	TOTAL	< 1 AÑO	> 1 AÑO	TOTAL	< 1 AÑO	> 1 AÑO	TOTAL
0 meses	12	18	30	-	-	-	-	-	-
0-6 m	10	17	27	2	1	3	1.11	1.88	2.99
7-12 m	9	9	18	1	8	9	4.50	4.50	9
13-18 m	9	7	16	0	2	2	1.12	0.875	1.995
19-24 m	9	7	16	0	0	0	0.00	0.00	0.00
25-30 m	9	6	15	0	1	1	0.60	0.40	1.00
30-60 m	9	6	15	0	0	0	0.00	0.00	0.00
TOTAL				3	12	15	7.33	7.655	14.985

1 Tabla de Logrank por edad en Neuroblastoma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Meses del fracaso	Número de pacientes en riesgo			Número de pérdidas observadas			Número de pérdidas esperadas		
	ESTADIO I, II, IVS	ESTADIO III, IV	TOTAL	ESTADIO I, II, IVS	ESTADIO III, IV	TOTAL	ESTADIO I, II, IVS	ESTADIO III, IV	TOTAL
0 meses	9	21	30	-	-	-	-	-	-
0-6 m	9	19	28	0	2	2	0.642	1.357	2
7-12 m	9	11	20	0	8	8	3.60	4.40	8
13-18 m	9	9	18	0	2	2	1.00	1	2
19-24 m	9	7	16	0	2	2	1.125	0.875	2
25-30 m	9	7	16	0	0	0	0.00	0.00	0
31-36 m	9	6	15	0	1	1	0.60	0.40	1
37-60 m	9	6	15	0	0	0	0.00	0.00	0
TOTAL				0	15	15	6.967	8.032	15

2 Tabla de Logrank de acuerdo a Estadio del Neuroblastoma

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Meses de Fracaso	Número de pacientes en riesgo			Número de pérdidas observadas			Número de pérdidas esperadas		
	DIFERENCIADOS	INDIFERENCIADOS	TOTAL	DIFERENCIADOS	INDIFERENCIADOS	TOTAL	DIFERENCIADOS	INDIFERENCIADOS	TOTAL
0 meses	13	17	30	-	-	-	-	-	-
0-6 m	13	14	27	0	3	3	1.44	1.55	3
7-12 m	13	7	20	0	7	7	4.55	2.45	7
13-18 m	13	6	19	0	1	1	0.68	0.315	1
19-24 m	13	4	17	0	2	2	1.529	0.47	2
24-60 m	12	4	16	1	0	1	0.75	0.25	1
TOTAL				1	13	14	8.949	5.035	14

Tabla 3 Tabla de Logrank de acuerdo a histología.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

Los niños menores de un año de edad con estadios I, II y IVs con histología diferenciada tienen mayor supervivencia que los niños mayores de un año en estadios III y IV con histología indiferenciada así como los pacientes con localización intraabdominal que tienen peor pronóstico a corto plazo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Young JL, Miller RW: Incidence of malignant tumours in US children. *J Pediatr* 86: 254-258, 1975.
- 2.- Brodeur GM, Castleberry RP: Neuroblastoma. In Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1997, pp 761-797.
- 3.- Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J: A proposed staging for children with neuroblastoma. *Childrens Cancer Study Group A. Cancer* 27: 374-378, 1971.
- 4.- Berthold F, Trechow R, J: Prognostic factors in metastatic neuroblastoma. A multivariate analysis of 182 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 14: 2207, 1992.
- 5.- Breslow N, McCann B: Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res* 32: 2098, 1971.
- 6.- Brodeur GM, Pritchard J: Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 11: 1466, 1993.
- 7.- Osby Frank *Pediatría y Práctica*, Vol II, Edit. Panamericana 1993, pp 1668-1670.
- 8.- Voute PA, Neuroblastoma. In: Stutow WW, Fernbach DJ, Vietti, TJ, eds. *Clinical pediatric Oncology*, ed 3. St Louis: CV Mosby, 1984.
- 9.- American Joint Committee on Cancer: *Neuroblastoma Manual for staging of Cancer*. Philadelphia, JB Lippincott, 1983, p. 237.
- 10.- Look AT, Hayes FA. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma. *N. Engl J. med.* 1984; 211-231.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 11 Castleberry RP, Pritchard J: The International Neuroblastoma Risk Groups (INRG): A preliminary report. Eur J Cancer, 1996, in press
- 12 - De Bernard, Rogers D.; Localized neuroblastoma Cancer 60: 1066, 1897
- 13.- Brodeur GM, Seeger RC: International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. J Clin Oncol. 6: 1874, 1988.
- 14.- Young JL, Ries LG, Silverberg E. Horn JW, Miller RW Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 58: 598-602, 1986.
- 15 - De cou JM, Bowman LC, Rao BN: Infant with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor J Pediatr Surg 30: 937-941, 1995
- 16.- DuBois S, Kalila Y, Lukens J, Brodeur G, Metastatic sites in stage IV and IVs neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival J Pediatr Hematol Oncol 21 (3): 181-189, 1999.
- 17 - Succ A, Lumbroso J, Rubie H, Boneu A, Metastatic neuroblastoma in children older than one year. Cancer 77: 805-811, 1996.
- 18.-Coldman AJ, Fryer CJH, neuroblastoma: Influence of age at diagnosis, Cancer 46: 1896, 1980.
- 19.- Castleberry RP,: The POG experience wwith the International staging system. J Clin Oncol 12: 2378, 1994
- 20.- Carlsen NLT, Pognostic factors in neuroblastoma treted in Denmark from 1943 to 1980, Cancer 58: 2726, 1986
- 21 - Brodeur GM, Neuroblastoma: Effect of genetic factors on prognosis and treatment, Cancer 70: a685, 1992



- 22.- Brodeur GM: Clinical implications of oncogene activation in human neuroblastoma. *Cancer* 58:541, 1986.
- 23.- Shapiro DN, Valentine MB, Rowe ST, Detection of N-myc gene amplification by fluorescence in situ hybridisation: diagnostic utility for neuroblastoma. *Am J Pathol* 142: 1339-1346, 1993.
- 24.- Brodeur GM: Molecular basis of clinical heterogeneity in neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol*: 14, 111-115, 1992
- 25.- Saito I, Tsunematsu Y, Saeki M, Honna I, Trends of survival in neuroblastoma and independent risk factors for survival at a single institution. *Med Pediatr Oncol* 29: 197-205, 1997
- 26 - Couldman AJ, Fryer CJ, Elwood J, Neuroblastoma influence of age at diagnosis, stage, tumour site, and sex on prognosis. *Cancer* 46: 1896-1901, 1980.
- 27 - Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, Takeda I Treatment results of advanced neuroblastoma with the first japanese study group protocol. *J Pediatr Hematol Oncol*, 21 (3): 190-197, 1999
- 28.- Miyauchi J, Matsuoka K, Oka I, Kamii Y, Histopathologic findings of advanced neuroblastoma after intensive induction chemotherapy. *J Pediatr Surg* 32: 1620-1623, 1997.
- 29.- D Angio J, Evans A, Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis *Lancet* I: 1046-1049, 1971
- 30 - Tepmongkol S, Heyman Sydney I MIBG therapy in neuroblastoma: mechanisms, rationale, and current status. *Med Pediatr Oncol*. 32: 427-431, 1999.
- 31 - Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukuro K, Ohkawa H, Complete resections is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age *J Pediatr Surg*. 33: 1690-1694, 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

32.- Powis M, Imeson J, Keith S. The effect complete escisión on stage III neuroblastoma: a report of the European neuroblastoma study group. J Pediatr Surg 31: 516-519, 1996.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN