



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Resultados de Tratamiento de
Neuroblastoma por Grupo de Riesgo
Clínico”**

**TESIS PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
PEDIATRIA**

**PRESENTA:
Dra. Gabriela Tamayo Pedraza**

Hermosillo, Sonora

Agosto 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Resultados de Tratamiento de Neuroblastoma por Grupo de
Riesgo Clínico”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
PEDIATRIA**

PRESENTA

Dra. Gabriela Tamayo Pedraza

**DR. DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL HIES**

**DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA
DIRECTOR DE LA DIVISIO ENSEÑANZA
E INVESTIGACION**

**DR. RAMIRO GARCIA ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA
TUTOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA HIES**

**DRA. TANIA C. LARIOS FARAK
ASESOR DE TESIS**

Agradecimientos

A Dios: por escuchar y concederme siempre mi única petición: Fuerza de Voluntad.

A mi familia: han sido parte fundamental de cada etapa y me han brindado su apoyo incondicional en cada uno de mis sueños.

A mis compañeros y amigos: por su amistad, compañía, apoyo, los buenos y malos momentos, pero sobre todo por formar parte de mi segunda familia.

A mi asesora de tesis, Dra. Tania Larios Farak: por permitirme formar parte de éste proyecto, su orientación, paciencia y su apoyo incondicional a pesar de los contratiempos presentados.

A mis Profesores, Médicos Adscritos, personal de Enfermería, personal del HIES: ya que han sido parte importante de mi formación en este Hospital.

ÍNDICE

Resumen	6
Introducción	7
Planteamiento del Problema	9
Marco Teórico	12
Introducción	
Fisiopatología	
Epidemiología	
Biología y Genética Molecular del Neuroblastoma	
Presentación Clínica	
Evaluación Diagnóstica	
Clasificación Histopatológica	
Clasificación de acuerdo a Estadio	
Factores Pronósticos	
Respuesta al tratamiento	
Objetivos	33
General	
Específicos	
Hipótesis	34
Pregunta de Investigación	34
Justificación	35

Material y Método	36
a. Pacientes	
b. Tipo de Estudio	
c. Criterios de Inclusión	
d. Criterios de Exclusión	
e. Definición de variables operacionales	
Resultados	39
Discusión	48
Conclusiones	52
Recomendaciones	53
Anexos	54
a. Hoja de recolección de datos	
Bibliografía	56

Resumen

Título. Resultados de Tratamiento de Neuroblastoma por Grupo de Riesgo Clínico **Introducción.** El Neuroblastoma es una de las neoplasias más frecuentes en lactantes con una supervivencia baja en la actualidad; relacionada con la respuesta terapéutica que tiene el paciente, observándose en los últimos años que está influenciada de acuerdo al tratamiento asignado por grupos de riesgos determinados por factores pronósticos. **Métodos.** Se elaboró un estudio transversal, analítico en pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo de 1986-2012. Las variables estudiadas fueron la edad, sexo, estadio, localización, reportes bioquímicos. Se realizó análisis estadístico mediante análisis descriptivo basado en medidas de tendencia central, de proporciones mediante Chi² y de medidas por medio de t-Student. **Resultados.** De la muestra de 20 pacientes el 65% se encontraban con una edad mayor de 12 meses de edad, con un promedio de edad de 19.5 meses. El 60% correspondieron al sexo masculino y el 40% al femenino; con una relación 1: 1.5 respectivamente. La localización más frecuente en el 60% de los casos fué afección a nivel abdominal, en mayor proporción en el área suprarrenal. Al momento del diagnóstico se encontraron un 55% en Estadio IV. Se clasificaron en dos grupos de riesgo correspondiendo el 80% de los pacientes para alto riesgo y el 20% en bajo riesgo. El porcentaje de supervivencia por grupo de riesgo se reportó una supervivencia del 25% en el grupo de bajo riesgo y para alto riesgo el 31.25%. **Conclusiones.** Los factores pronósticos utilizados en HIES no son suficientes para la clasificación de riesgo en el paciente con NB; debido a que nuestros resultados en la supervivencia por riesgo no son comparables con la mencionada en la literatura, donde presenta una mayor supervivencia en el grupo de bajo riesgo.

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma (NB) fue postulado por 1era vez en 1964 por Virchow ⁽¹⁾. Es el 2do. tumor extracraneal más frecuente en lactantes, representando el 8-10% de todas las neoplasias pediátricas⁽³⁾. Forma parte de un grupo de tumores llamados neuroblásticos que se originan de las células primordiales de la cresta neural que en condiciones normales dan origen al desarrollo de la médula adrenal y de los ganglios simpáticos ⁽²⁾. Es de los pocos tumores que aunque proporcionan mucho interés en el campo científico por su biología molecular, sigue causando frustración dentro de los oncólogos por ser ampliamente reconocido como uno de los tumores que mayor tasa de mortalidad ocasionan ⁽³⁾.

Su incidencia se ha informado del 2.7 y 3.6% por un millón de niños/año ⁽⁴⁾. Se localiza en diferentes regiones ocupando su 1er lugar en la región abdominal en el 65% de los casos, seguido de la glándula suprarrenal en 44%.

Existen criterios pronósticos en NB los cuales determinan el grupo de riesgo clínico con los que se clasifica el neuroblastoma y sirven como predicción de su respuesta al tratamiento; entre ellos se incluyen criterios clínicos, histopatológicos, biomoleculares, y genéticos. En la actualidad según el COG (children oncology group) se clasifican en 3 grupos: Bajo riesgo con una supervivencia reportada en la literatura del 90%, de mediano riesgo con un 60-75% y los del alto riesgo una supervivencia que varía del 15 al 50%. Los grupos internacionales reajustan el tratamiento de NB se de acuerdo a los factores pronósticos y predicen el riesgo de recaída. En 1990 se reportó en un estudio realizado por el Dr. Arias Montes una supervivencia global de neuroblastoma del 23% en HIES en el período comprendido desde 1986 hasta 1991⁽⁷⁾; a nivel internacional se ha observado un incremento en la supervivencia global a 5 años del 24% en un periodo a un 55%⁽⁵⁾.

En México se registraron 2252 nuevos casos de cáncer pediátrico en el 2009, de los cuales 54 (2.3%) corresponden a neuroblastoma, ocupando el décimo lugar de presentación.

El pronóstico y evolución de éstos pacientes no ha sido ampliamente analizado, en nuestro hospital existiendo solamente un trabajo relacionado en nuestros archivos de investigación por el Dr. Arias Montes; siendo de nuestro interés, la realización de este trabajo. Nuestro objetivo general es conocer la sobrevida de los pacientes con Neuroblastoma tratados en el HIES clasificados de acuerdo a criterios clínicos en las últimas 3 décadas.

Los factores pronósticos de los niños con neuroblastoma, han sido ampliamente estudiados por los grupos cooperativos mundialmente establecidos, y se han definido variables pronósticas de los pacientes con neuroblastoma propiamente establecidos por su clínica así como los propios de la biología molecular del tumor. Estos son: edad del paciente al momento del diagnóstico, Estadiaje del tumor, el estatus de la amplificación del gen MYCN, la ploidia celular tumoral, la histopatología tumoral. (3)

Planteamiento del Problema

El Neuroblastoma (NB) es una neoplasia biológicamente con una evolución clínica inexplicable y criterios de clasificación heterogéneos, que en ocasiones dificultan su clasificación de riesgo, así como su tratamiento con implicaciones en la supervivencia global.

Históricamente se ha documentado que la supervivencia global del neuroblastoma en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) es del 23%. Esta supervivencia se obtiene del tratamiento de los pacientes guiados solo por los factores clínicos ya que no contamos con los demás factores biológicos e histopatológicos que en la actualidad son usados.

Se ha observado que la ausencia de estos factores pronósticos para determinar el grupo riesgo del NB y otorgar el tratamiento electivo debe afectar la supervivencia cuando solo es determinado por criterios de riesgo clínico.

Este tumor se encuentra la mayoría de las veces en etapas avanzadas, al momento del diagnóstico siendo las más frecuentes etapas III y IV; es decir que arriba del 70% de éstos pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico. (4)

Palma y cols. en su estudio realizado en niños mexicanos derecho habientes del IMSS con diagnóstico de neuroblastoma menciona inclusive cifras mayores reportando hasta un 88%. Estas cifras convierten a este tumor en un tema atractivo de estudio debido a su compleja biología molecular, así como las cifras de supervivencias globales y libres de enfermedad que han mejorado conforme los estudios de su biología han avanzado. Ha servido como un modelo en donde la genética y los análisis biológicos de

las células tumorales permiten las guías para el tratamiento óptimo del manejo de estos pacientes. (3)

Mientras lo anterior mencionado ocurre en los grandes centros de estudio, en México esto no es posible dado por varias situaciones. El costo económico de estas pruebas supera las realidades de muchos centros e inclusive el recurso humano y técnico capacitado para estas técnicas. Dentro de los factores se encuentran: la edad al diagnóstico, la etapa (estadio), la histopatología del tumor, la ploidia de las células tumorales, el estatus de amplificación del gen NMYC, y la pérdida o ganancia de alelos en regiones específicas.

Estudios recientes han demostrado que la diferencia en el comportamiento clínico puede predecirse sobre las bases de las características biológicas y moleculares propias del tumor que hemos mencionado. (6)

Es por esto que nuestro gabinete de factores pronósticos son muy pocos al igual que restringidos; no podemos realizar clasificaciones certeras, reales como las publicadas por los grandes grupos corporativos de estudio como el grupo de niños con Cáncer. Por ende pensamos que nuestros déficits se ven reflejados en la sobrevida de éstos pacientes.

El recurso y adaptación de las pocas herramientas de nuestros factores pronósticos conocidos nos excluyen de las posibilidades de conocer los factores de mayor impacto y por ende nuestros resultados no tan favorables en estos niños. Esta situación nos ha llevado a conformarnos con muy poca información acerca de este gran tumor.

En el hospital infantil del estado de Sonora contamos con menores herramientas, y las que están al alcance como los reportes de patología (índice mitosis cariorrexis) por

fallas técnicas no son fáciles de obtener. Se hace una situación difícil y nos obliga a buscar factores pronósticos clínicos exclusivamente para clasificar a éstos pacientes.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES HISTORICOS

El origen del Neuroblastoma fue postulado por primera vez en 1858 por Virchow, en Berlín. En 1881, Marchand relaciona la histología del neuroblastoma con el sistema ganglionar simpático; la designación del nombre a ésta neoplasia como neuroblastoma fue propuesto por James Homer Wright para el año de 1910.⁽⁹⁾ En 1914 existe mayor evidencia de los orígenes neuronales del NB cuando Herxheimer muestra positividad en fibras del tumor con una tinción especial de plata. En el año de 1916, William Barlett, en Missouri logró la primera extirpación exitosa en un niño que sobrevivió por 15 años. Cushing y Worbach reportan en 1927 en una revisión de 10 años, la maduración de neuroblastoma a ganglioneuroblastoma. Donde Everson y Cole reportaron a éste tipo de transformación rara en niños mayores de 6 meses de edad. En 1957, Mason publicó un informe de un niño con neuroblastoma cuya orina reportaban aminas, éste descubrimiento contribuyeron a la comprensión del neuroblastoma y su posible origen neural simpático.

Referente al tratamiento no fue hasta 1928, donde Colmes y Dresser usaron radioterapia como tratamiento de neuroblastoma sin éxito. Los agentes citotóxicos comenzaron a ser usados en 1940 sin resultados; hasta 1965 en que James et al. (St. Jude Children's Hospital) parecen tener pequeños efectos en la sobrevida de éstos pacientes con la quimioterapia combinada.⁽⁸⁾

Fisiopatogenia

El neuroblastoma (NB), se ha reportado como el tumor sólido extracraneal más frecuente en pediatría⁽⁹⁾. En México, su presentación es menos frecuente, ocupa el 8vo lugar, pero el 4to sitio en mortalidad causada por las diferentes neoplasias malignas⁽⁹⁾.

Esta neoplasia se caracteriza por una evolución clínica heterogénea que abarca desde una progresión maligna rápida a una regresión espontánea ⁽¹⁰⁾. Como resultado, tanto el pronóstico como la respuesta al tratamiento varían ampliamente ⁽¹⁰⁾.

Se origina en las células primordiales de la cresta neural destinadas a formar el sistema nervioso simpático. Los neuroblastos o células precursoras de las neuronas posganglionares se localizan en los ganglios paravertebrales simpáticos, ganglios preaórticos que rodean la salida de las principales ramas arteriales de la aorta abdominal y en la glándula suprarrenal. ^(8,11)

A partir del tubo neural emergen las células pluripotenciales de la cresta neural que emigran, de forma ordenada y coordinada, adyacentes a la aorta dorsal formando la cadena simpática primaria. Desde ésta estructura migran para formar los ganglios prevertebrales de los plexos mesentéricos y celíacos; finalmente una subpoblación adquiere la capacidad de responder a los glucocorticoides. Bajo la influencia de éstas hormonas van perdiendo los rasgos neuronales y adquiriendo la expresión de marcadores endocrinos. Este período se caracteriza por un gran crecimiento y apoptosis neuronal.

Las neuronas, inicialmente están sobre producidas, su supervivencia dependerá de las neurotrofinas (factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado cerebral, neurotrofina 3 y neurotrofina 4), de sus neurorreceptores (p75 NTR y del grupo de receptores de membrana tirosincinasa TrkA, TrkB y TrkC), y de las vías de señalización de ligandos de la familia glial, así como de sus receptores (glicosil-fosfatidilinositol y tropomiosin receptor cinasa). Todos éstos procesos biológicos están modulados por las interacciones con las dianas tisulares inervadas, ya que únicamente las neuronas que establecen conexiones con las estructuras orgánicas dianas desarrollarán la diferenciación progresiva, adquiriendo maduración neuronal o el fenotipo celular cromafínico, caracterizados por el establecimiento de conexiones sináptica, la síntesis y producción de los neurotransmisores específicos. Los neuroblastos que no consiguen interconectarse con los órganos dianas experimentan la muerte celular programada por el fenómeno de la apoptosis.

La regulación aberrante de estos procesos fisiológicos, que controlan la proliferación y/o apoptosis y su posterior diferenciación, contribuye teóricamente a la génesis tumoral.⁽¹¹⁾, en la sobrevida de estos pacientes con la quimioterapia combinada. ⁽⁸⁾

El neuroblastoma presenta una amplia variedad de fenotipos tumorales, desde formas indiferenciadas a diferenciación neuronal o con características neuroendocrinas, el cual presenta potenciales de crecimiento muy variables que van desde patrones biológicos de regresión, maduración a ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma; hasta proliferaciones muy activas y agresivas.⁽¹¹⁾ Sin embargo, la mayoría de los niños mayores de 1 año

diagnosticados de neuroblastoma tiene un tumor diseminado y su pronóstico es muy desfavorable.⁽³⁾

Epidemiología

El Neuroblastoma es el 2º tumor extra craneal más frecuente en lactantes. ^(3,24). Se ha informado una frecuencia e incidencia del NB del 2.7 y 3.6 % por un millón de niños/año, respectivamente. ⁽⁴⁾

La Incidencia del neuroblastoma varía en las distintas regiones del mundo y también en relación a los grupos etarios ⁽⁸⁾. En España constituye el 4to tumor pediátrico más frecuente después de las leucemias, los tumores del SNC y los linfomas.⁽¹¹⁾, en México ocupa el 8vo lugar⁽⁹⁾. Chile representa 4.2 % de las neoplasias en la infancia. ⁽⁸⁾

El INRG es un esfuerzo de colaboración entre los grupos de Europa, Norte América, Australia, Nueva Zelanda y Japón. El cual se han registrado en la base de datos una aproximación de casos con diagnóstico de Neuroblastoma en más de 8.000 niños. ⁽⁸⁾

En México se ha informado una frecuencia e incidencia del NB del 2.7 y 3.6 % por un millón de niños/año respectivamente., registrándose 2252 nuevos casos de cáncer pediátrico en el 2009; de los cuales 54 (2.3%) corresponden a neuroblastoma, ocupando el décimo lugar de presentación.^(4,6)

En un estudio del 2010 México ⁽⁴⁾ se reportó una incidencia de NB en un periodo de estudio de 3.8 casos por un millón de niños/año con la incidencia más alta en el estado de Guerrero (11.5 por un millón de niños/año), Estado de México y en Chiapas fue de 0.8 y 0.7, respectivamente. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora se registraron 981 casos de niños atendidos con cáncer

desde 1979 al 2009 reportándose 23 casos de Neuroblastoma el cual proporcionan el 2.3% de la oncología pediátrica de nuestro hospital.

De acuerdo a la edad se observa en los primeros años de vida, siendo el 35% de los cánceres diagnosticados en el primer año de vida, refiriéndose el más frecuente en este periodo de edad.⁽¹⁰⁾ En México el NB, se presenta en el 80% de los casos en menores de 4 años y en el 36% en menores de 12 meses. ^(9,11)

Existe una diferencia en otros países donde su frecuencia se reporta en España del 25% en pacientes de 1 año de vida, 50% a los 2 años de edad, 75% a los 4 años, a los 5 años el 90% y hasta el 95% a la edad de 10 años.⁽¹¹⁾ En Chile el 95% de los casos se diagnostica antes de los 10 años de edad y el 90% ocurre en menores de 5 años.⁽⁸⁾

En E.U.A tiene una prevalencia aproximada en niños menores de 1 año de 1 caso por cada 7.000 nacimientos ⁽¹³⁾.

En el NB durante las últimas dos décadas, se ha observado un incremento anual de 0.4% de su incidencia; que ocurre casi exclusivamente en los primeros 2 años de vida. El cual se cree que este incremento es resultado de las ecografías fetales y de los cribados postnatales para detección de metabolitos de catecolaminas. ⁽¹¹⁾.

Al NB se le ha atribuido el 15% de las muertes secundarias a neoplasias en niños de origen maligno. ^(15,16) La tasa de supervivencia global a 5 años para los niños con NB ha mejorado de un 24% (1960-1963) a un 55% (1985-1994).
⁽¹⁷⁾

Ésta tasa de supervivencia a 5 años de acuerdo a la edad al momento del diagnóstico: Se ha reportado en recién nacidos aproximadamente 83%, en niños de 1 a 5 años un 55% y en mayores de 5 años un 40%. (5)

Se ha observado que la supervivencia en éste tipo de neoplasia es determinada por su respuesta al tratamiento de acuerdo a su grupo de riesgo determinado por factores pronósticos; en la cual los pacientes con bajo riesgo cuentan con supervivencia reportada en la literatura del 90%, de mediano riesgo con un 60-75% y los del alto riesgo una supervivencia que varía del 15 al 50%. (18)

Biología y Genética Molecular del Neuroblastoma:

El neuroblastoma presenta numerosas alteraciones genéticas; Por ello la importancia del estudio y comprensión a este nivel. Debido a la presencia de algunas alteraciones a este nivel se correlacionan con el pronóstico de la neoplasia entre las que se encuentran: la pérdida alélica en 1p, Trisomía para 17p entre otras pérdidas alélicas en distintas regiones; el contenido de DNA, amplificación del gen MycN del locus 2p24 las cuales estas dos últimas mencionadas representan un papel muy importante en el pronóstico del paciente.

De acuerdo al contenido de DNA la mayoría de los neuroblastomas de pronóstico favorable y no metastásico tienen un cariotipo hiperploide, cuasi-triploide, a diferencia de los de mal pronóstico el cual presentan un cariotipo cuasi-diploide⁽¹⁹⁾. Esta se obtiene mediante citometría de flujo; estableciéndose como un criterio pronóstico en pacientes menores de 2 años y en aquellos

pacientes con tumores no metastásicos. A diferencia la **Amplificación del gen MycN y del locus 2p24** el cual es un gen localizado en la parte distal del brazo corto del cromosoma 2 (2p24). La amplificación MYCN se puede detectar por varias técnicas moleculares; la mayoría de los laboratorios consideran la técnica FISH. Se ha observado aproximadamente un 22% de los NB presentan alteraciones citogenéticas relacionadas con la amplificación génica. En la cual la proteína codificada por el gen N-myc es un factor de transcripción, que al momento de sobreexpresarse, determina un aumento en la capacidad de proliferación y mantiene a la célula en un estado de indiferenciación propio del periodo fetal. Esta amplificación de N-myc es una característica estable de los tumores y no evoluciona con la progresión de la enfermedad. Observándose en todos los tumores en el cual presentan amplificación del oncogén N-myc presentan pérdida alélica en la región cromosómica 1p. La amplificación de este oncogén es más frecuente en los tumores metastásicos pero se asocia con mal pronóstico en todos los subgrupos de NB.^(19,20) Mencionada esta amplificación se asocia con fases avanzadas de la enfermedad, características biológicas desfavorables y un resultado pobre. La amplificación MYCN excede en la mayoría de los tumores el umbral, con un promedio de 50 a 400 copias por célula. La prevalencia global de amplificación de mycn es cerca del 20% entre las muestras obtenidas en el diagnóstico y la recaída de la enfermedad.

Otro tipo de alteraciones genéticas que se pueden presentar son: **Pérdida alélica en 1p**, la cual se origina de una parte del brazo corto del cromosoma 1. Es una anomalía frecuente en los estudios citogenéticos de neuroblastoma, pero no es única del neuroblastoma. La delección de la región 1p36 es más

común en los tumores metastásicos. La importancia en el NB es que la delección de 1p36 se correlaciona con la amplificación de N-myc y es por tanto su importancia como pronóstico; en la cual en otros estudios la delección de 1p36 de manera independiente es dudosa. Por lo tanto en pacientes en el cual no presentan N-myc amplificado en los tumores la delección de 1p36 no aporta información pronóstica en cuanto a la supervivencia.

Otro tipo de alteración es la **Trisomía para 17q**, ésta anomalía citogenética es quizás la más frecuente en los tumores neuroblástico, afectando a más del 50% de todos los tumores. En el cual existe una ganancia de todo el cromosoma 17 que es propio de los tumores triploides de bajo riesgo; así como ganancias aisladas de 17q y ganancias de esta región secundaria a traslocaciones desiguales entre 17q y otros cromosomas, siendo el más frecuente el cromosoma 1. La región amplificada abarca desde 17q22 hasta el telómero (17q22-qter).

Presentación Clínica:

Los síntomas y signos del NB son dependientes de la localización y del tumor primario o de la metástasis. La mayoría de los tumores ocurren en región abdominal (65%), sin embargo existe una frecuencia mayor en niños (40%), comparado con infantes (25%).⁽³⁾ En otras bibliografías menciona la mayor parte de los casos a nivel retroperitoneal, de glándula suprarrenal (44% de todos los casos), ganglios paraespinales (22%) éstos rara vez tiene tendencia a crecer a través del foramen intervertebral y presentarse con signos de compresión medular; existen otras regiones menos frecuentes como la región posterior de mediastino(15%), pelvis (5%), o en cuello (< 5%).⁽¹⁹⁾ .A éstos

tumores se les denomina en “reloj de arena por su apariencia en la imagen. Los síntomas y signos del neuroblastoma son reflejo de la localización primaria, regional o del lugar metastásico. Los niños con NB presentan déficits motores el cual son los más frecuentes en el momento del diagnóstico, seguido de dolor radicular, con alteraciones de esfínter y con menor frecuencia alteraciones sensitivas. Cuando existe casos con enfermedad intraespinal avanzada presentan manifestaciones clínicas como alteraciones en la motilidad intestinal atribuida a estreñimiento de larga evolución. Cuando afecta en el área abdominal se explora una masa de consistencia dura, fija en que es difícil delimitar debido a su origen retroperitoneal. (3)

Dos tercios de todos los tumores neuroblásticos al momento del diagnóstico presentan metástasis a distancia en huesos, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado o tejido subcutáneo. Cuando existen lesiones metastásicas a hueso cortical o se encuentra en la dura madre pueden causar hipertensión endocraneal. La presencia de metástasis de hueso esfenoidal o infiltración hacia el tejido retrobulbar causan una proptosis equimótica característica conocida como “raccoo eyes” o fascies de oso panda, ojos en mapache. La presencia de metástasis en hígado y tejidos subcutáneos son características del NB del recién nacido y lactante pequeño; haciéndose presente una hepatomegalia importante con un tumor en la fosa renal en un lactante pequeño se conoce clásicamente como “síndrome de Pepper”. En éstos casos el tamaño del hígado puede ser enorme y comprometer la función respiratoria por compresión. La forma subcutánea con nódulos múltiples se conocían como neuroblastoma tipo Smith. El hallazgo de un síndrome de Horner (miosis, ptosis palpebral y enoftalmos) o de heterocromía del iris son signos asociados a los

neuroblastomas cervicales. Un tercio de todos los tumores neuroblásticos son localizados, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales. Estos tumores no metastatizan a distancia aún dejados a su evolución espontánea. Éstos casos pueden ser asintomáticos y detectados de forma fortuita, o bien pueden dar lugar a síntomas por compresión de estructuras adyacentes (19). Los pacientes con tumores neuroblásticos metastásicos suelen presentar al diagnóstico síntomas generales como dolor, fiebre y sobre todo afectación del estado general con astenia y palidez. A diferencia de los tumores locoregionales bien diferenciados (GNB) pueden ocasionalmente causar síntomas no relacionados directamente por el efecto de masa del tumor sino relacionados con la secreción paracrina tumoral de sustancias como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) dando lugar a diarrea acuosa, o la inducción de una reacción autoinmune que puede presentarse como una ataxia cerebelosa o un síndrome de opsoclonus-mioclonus (síndrome de Kinsbourne). Este último se caracteriza por movimientos multidireccionales rápidos de los ojos (opsoclono), mioclonías y ataxia del tronco (OMA).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE NEUROBLASTOMA

La confirmación del diagnóstico debe hacer por histología y se requiere demostrar origen neural o diferenciación por microscopia de luz o inmunohistoquímica. Como la médula ósea se encuentra frecuentemente afectada es factible hacer el diagnóstico al encontrarse células malignas neuroblastos q invaden la médula ósea acompañadas de la elevación de las catecolaminas urinarias.

Las tomografías son el método preferido para la evaluación del tumor primario en el abdomen, pelvis y mediastino posterior.

La RM es superior para tumores paraespinales y es esencial cuando se evalúa la extensión intraforaminal con la potencial compresión del cordón espinal.

Cualquiera de las dos TAC o RM se pueden usar en pacientes con tumores primarios de cuello. Siempre se debe evaluar un paciente con TAC de tórax, abdomen y pelvis y RM cráneo, cuello y neuroeje. Además estos pacientes deben tener evaluación de médula ósea y de los huesos del esqueleto completos, por las metástasis.

Los pacientes deben tener aspirados de médula ósea bilateral y biopsias bilaterales de medula ósea .La cantidad de la muestra debe ser suficiente para la histología e histoquímica e inmunocitología. La microscopia de luz es muy sensible se pueden encontrar 1 neuroblasto por 100 células nucleadas, sin embargo la inmunohistoquímica estadifica con anticuerpos específicos neuronales aumentando la sensibilidad por lo menos 1 en 100.000 células. En la actualidad paneles con anticuerpos monoclonales anti- GD2, así como anticuerpos contra otras proteínas neuronales específicas como enolasa neuronal específica, sinaptofisina, molécula de adhesión celular neuronal son los que se usan de rutina para el diagnóstico de neuroblastoma.

La evaluación ósea para metástasis clásicamente se ha hecho con cintigrafía Tc-99 difosfonato. Las radiografías de huesos aun son útiles para demostrar lesiones óseas más que todo en los lactantes. Se buscan lesiones osteolíticas.

El I-MIBG es un radionucleótido con una sensibilidad y especificidad superior, esta modalidad se convierte en rutina para estadificación, respuesta a la evaluación especialmente en los pacientes de alto riesgo.

Clasificación histopatológica:

Las células neuroblásticas se caracterizan por pequeñas células uniformes que contienen núcleos hipercromáticos densos y escaso citoplasma; formando nidos, grupos o lóbulos separados por septos fibrovasculares en las que pueden detectarse algunas células estromales de soporte tipo Schwann.

Los tumores neuroblásticos se clasifican morfológicamente en 4 grupos:

- a. Neuroblastoma
- b. Ganglioneuroblastoma
- c. Ganglioneuroma
- d. Ganglioneuroblastoma nodular o compuesto.

Esta neoplasia se subdivide en indiferenciado y pobremente diferenciado o en diferenciación en función del grado de diferenciación neuronal de las células neuroblásticas. En base al componente estromal tipo Schwann en el NB comprende menos del 50% del tejido tumoral. El NB indiferenciado está compuesto por células neuroblásticas sin neuropilo indentificable ni formación de rosetas, las células tumorales son pequeñas, inmaduras y no tienen citoplasma apreciable, los núcleos son redondos, de una apariencia descrita como en "sal y pimienta", y pueden contener varios nucléolos.(9).

La presencia de neuropilo o de rosetas en menos del 5% de las células neuroblásticas clasifica el tumor como pobremente diferenciado. Abundante neuropilo en más del 5% de las células con diferenciación neuronal, clasifica el

tumor como NB en diferenciación. Los tumores que presentan diferenciación habitualmente aparecen en lactantes pequeños, son de origen extra-adrenal, y tienen una arquitectura lobular en la que las células tumorales en proceso de diferenciación pueden identificarse fácilmente. A diferencia el Ganglioneurblastoma (GNB) contiene focos de células neuroblástica en proceso de diferenciación distribuidos en magma de tejido ganglioneuromatoso que ocupa más del 50% del tejido tumoral. El componente neuroblástico de los GNB expresa marcadores que evidencian un desarrollo neuronal-ganglionar avanzado como Bcl-2, neurofilamentos, NP-Y y GAP-43⁽¹⁹⁾.

El Ganglioneuroma (GN) está compuesto predominantemente por estroma de tipo schwann maduro y células ganglionares habitualmente rodeadas por células satélite. Las células de Schwann maduras representan el componente dominante del tumor y característicamente forman múltiples fascículos recubiertos por células perineuriales. Los GN muy raramente muestran características neuroendocrinas y habitualmente se presentan después de los 4 años de edad. Lo que sugiere que los GN aparecen a partir de neuronas simpáticas ganglionares o neuronas medulares adrenales.

El subtipo GNB nodular está compuesto por uno o más nódulos neuroblastomatosos (pobre en estroma) coexistiendo con un tumor predominantemente GNB o GN. Estos nódulos se han asociado a la presencia de distintas clonas biológicas.

Desde 1999 se adoptó la clasificación histológica internacional del neuroblastoma (INPC) siguiendo el método de Shimada, basado en el proceso biológico de maduración ligado a la edad. (3)

Varios investigadores han intentado desarrollar una clasificación pronóstica para neuroblastoma basado en características histopatológicas. En 1999 se adoptó la clasificación histológica internacional del Neuroblastoma (INPC) siguiendo el método de Shimada el cual es el más ampliamente utilizado, el cual es basado en la edad del paciente, presencia o ausencia de estroma Schwann, grado de diferenciación y el MKI; con el propósito de clasificar los tumores como favorables o desfavorables.(3) tabla 1.

El esquema actual sobre la clasificación de riesgo utilizado por el COG incluye etapa de enfermedad, edad del paciente, clasificación de la anatomía patológica INPC, estado de amplificación MYCN, ploidía y pérdida alélica en 1p o 11q.

Tabla 1.

Clasificación de la INPC de acuerdo con el método de Shimada

Edad	Histología Favorable	Histología Desfavorable
Cualquiera	Ganglioneuroma Ganglioneuroblastoma	Ganglioneuroblastoma nodular Neuroblastoma indiferenciado
< 1.5 años	NB con MKI bajo o intermedio	NB pobremente con MKI alto
1.5 – 5 años	NB con diferenciación y MKI bajo	NB pobremente con cualquier MKI. NB con diferenciación con MKI alto.
> 5 años		NB con cualquier MKI

Clasificación en base a su Estado:

El sistema de estadificación del neuroblastoma ha evolucionado de manera considerable desde el primer sistema de estadificación el cual fue introducido

por Evans en 1971. Otros sistemas de estadificación fueron desarrollados en Estados Unidos, Japón. Sin embargo en el presente se utiliza el sistema internacional de estadiaje del neuroblastoma (INSS) el cual fue elaborado en 1993; basado en la valoración del caso después de cirugía.

Actualmente, con las técnicas de imagen más adecuadas se puede evaluar al paciente con resultados similares a la valoración quirúrgica. La INSS categoriza, tabla 2. A los pacientes de acuerdo a la accesibilidad quirúrgica a la resección, la valoración histológica de los ganglios locoregionales, el tamaño de la tumoración por los estudios de imagen y el estado de la médula ósea.

Tabla 2.

Clasificación del Estadio de acuerdo el Sistema de Estadificación Internacional del Neuroblastoma (INSS)

Estadio 1	Tumor localizado confinado a su región de origen. Resección macroscópicamente completa, ganglios linfáticos identificables ipsi y contralaterales negativos microscópicamente.
Estadio 2 A	Tumor unilateral con resección incompleta. Ganglios linfáticos identificables ipsi y contralaterales negativos.
Estadio 2 B	Tumor unilateral con resección completa o incompleta. Ganglios linfáticos identificables ipsilaterales positivos y contralaterales negativos microscópicamente.
Estadio 3	Tumor que infiltra a través de la línea media, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales; o tumor unilateral con afectación de los ganglios linfáticos contralaterales.
Estadio 4	Diseminación tumoral a distancia: médula ósea, hueso, ganglios linfáticos a distancia, hígado u otros.
Estadio 4S	Tumor primario definido como estadio 1 o 2 y diseminación limitada a hígado, piel y/o médula ósea.

(pizzo;2010)

Factores Pronóstico:

Los pacientes con neuroblastoma frecuentemente son tratados de acuerdo al grupo de riesgo definido por las características clínicas, de laboratorio y de gabinete. Cuando se han analizado de manera retrospectivamente estas características tienen significancia pronóstica y tiene importantes implicaciones en el resultado del tratamiento. Tabl

Tabla 3

Clasificación de Grupos de Riesgo

Grupo de Riesgo	Características	% Supervivencia
Bajo	Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> a. Edad <12 meses, E1 b. Edad <12 meses, Estadio 2A, 2B c. Edad <12, Estadio 4S, Histología favorable. 	90%
Mediano	Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> a. Edad < 12 meses , Estadio 3. b. Edad >12 meses, Estadio 3, Histología Favorable. c. Edad <12 meses, Estadio 4 d. Edad <12 meses, E 4S 	60-75%
Alto	Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> a. Edad > 12 meses, Estadio 2A, 2B, N myc amplificada, Histología desfavorable b. Edad <12 meses, Estadio 3, N myc, amplificado c. Edad >12 meses, Estadio 3, N myc, amplificado d. Edad >12 meses, Estadio 3, Histología desfavorable. e. Edad <12 meses, Estadio 4, N myc amplificado f. Edad >12 meses, Estadio 4 g. Edad <12 meses, Estadio 4s, N myc amplificado 	15-50%

(Luis Sierrasesúмага; 2006)

Se han realizado diversos estudios donde la amplificación del N myc con el reporte de un alto índice de copias está fuertemente asociado con una rápida progresión tumoral así como un pobre pronóstico independientemente del estadio tumoral o la edad del paciente; el cual se considera uno de los factores pronóstico más importantes para el tratamiento del Neuroblastoma.(21)

Otros de los factores pronóstico importantes es el estadio ya que se relaciona con aberraciones cromosómicas, así como en la diploidía encontrándose en pacientes en estadio 1 hiperdiploidía presentando un mejor pronóstico. Por el

contrario en tumores en estadio 2,3 y 4 son de tipo diploide, presentan mayor inestabilidad genética y mal pronóstico.(21) En un estudio el cual se valoró la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia Global (SG) reportando en pacientes en Estadio 1 con histología favorable una SLE 93.6% y un 100% en SG; a diferencia en pacientes con Estadio 1 y con histología desfavorable presentaban una SLE 72.7% y SG 81.8%; $p < 0.0166$ para SLE y un $P < 0.0001$ para SG; en pacientes con Estadio 2 con histología favorable con SLE 86.6% y SG 99.1 y con histología desfavorable un SLE 64.2% y SG 82.1% con $P < 0.0093$ SLE y una $P < 0.0001$ SG. En el estadio 3 con histología favorable reportaban un SLE 96.8% y un SG 98.9%; con histología desfavorable un SLE 63.8% y SG 67.5% reportando $P < 0.0001$ para SLE Y SG. En cambio para el estadio 4 con histología desfavorable reportó SLE y SG del 28.9% con $P < 0.0001$. Y por último para el estadio 4S una SLE 85.6% y una SG del 96.2%. (24)

Histológicamente uno de los factores morfológicos con impacto pronóstico es el índice de mitosis-cariorrexis (MKI), con una tasa de supervivencia baja (47.7%) en aquéllos casos con MKI alto si se compara con supervivencia del 87.9% en casos con MKI bajo.(23)

La edad se ha encontrado como otro factor pronóstico de gran importancia el cual se incrementa al complementarse con otros factores de riesgo tales como la diferenciación del tumor; donde en estudios realizados se ha observado en pacientes con NB pobremente diferenciado que presentan edades mayores a 12 meses a diferencia de tumores con mayor diferenciación que presentan un promedio de 1.5 años (19).

Existe otro factor de importancia; la presencia de metástasis y si se trata de un tumor locoregional ya que se ha observado existencia de relación con la ploídia. Reportándose así hiperdiploidia en tumores locoregionales. Aloja resultados de estudios de pacientes con edad menor a los 18 meses tumoración locoregional, hiperdiploidia y n- myc no amplificado obteniendo una respuesta favorable a presentar remisión de la enfermedad; a diferencia de los reporten en pacientes mayores de 18 meses de edad con tumor metastásico, diploide y n-myc no amplificado en ellos se reportaba una remisión desfavorable.(19)

Siendo los criterios más constantes los mencionados en la clasificación pronóstica.

Existen diferentes grupos que analizan estos criterios que les permiten investigar y estimar el valor predictivo de recaída de éstas variables asociadas a pronósticos.

Los criterios de respuesta al tratamiento de inducción a la remisión toma en cuenta la presencia de tumor primario o reducción del mismo, la presencia de metástasis y niveles normales de marcadores de HVA/VMA.(3) tabla 4.

Tabla 4

Criterio de respuesta al tratamiento en el Neuroblastoma

respuesta	primaria	Metástasis	marcadores
Respuesta completa RC	No tumor	No tumor (tórax, abdomen, hígado, médula ósea, nódulos etc.)	HVA/VMA normal
Muy buena respuesta parcial VGPR	Resolución >90% pero <100%	No tumor igual que el anterior excepto hueso. No nuevas lesiones ósea, todas las lesiones preexistentes con mejoría	HVA/VMA disminución >90%
Respuesta parcial PR	Reducción 50 – 90%	No nuevas lesiones, 50 – 90% en sitios medibles 0-1 MO con tumor; mismas lesiones óseas que en VGPR	HVA/VMA disminución del 50 – 90%
Respuesta mixta MR	No nuevas lesiones; reducción>50% de cualquier sitio medible (primario o metas) con <50% reducción en cualquier otro; <25% aumento en cualquier lesión preexistente.		
No respuesta NP	No nuevas lesiones;<50% reducción pero <25% en cualquier lesión preexistente		
Enfermedad progresiva PD	Cualquier lesión nueva; incremento de cualquier lesión medible >25%; previa MO negativa positiva para tumor		

Pizzo;2010.

Tratamiento

- Tratamiento de la enfermedad de bajo riesgo

Se incluyen a todos los pacientes con estadios INSS- 1 y 2 de la enfermedad (excepto aquellos pacientes mayores de 1 año de edad al diagnóstico con N-myc amplificado y Shimada desfavorable), y niños menores con estadio 4S de la enfermedad con tumores hiperdiploides, Shimada favorable, y una sola copia de N-myc.

La resección quirúrgica del tumor primario es el tratamiento de elección. Cuando la enfermedad es localizada y de características biológicas favorables la resección completa del tumor es suficiente. La recurrencia local puede ser manejada con una segunda cirugía y las recurrencias metastásicas frecuentemente son salvables con quimioterapia.

- Tratamiento de la enfermedad de riesgo intermedio

Incluye a los pacientes con estadio 3, menores de 1 año de edad sin N-myc amplificado. Los pacientes con estadio 3 mayores de 1 año de edad sin N-myc amplificado y Shimada favorable, lactantes con estadio 4 sin N-myc amplificado, y estadios 4S sin N-myc amplificado y Shimada desfavorable, un DI de 1, o ambos. No existe un consenso internacional uniforme con respecto a cómo debe ser tratada la enfermedad de riesgo intermedio debido a diferencias en los sistemas de estadificación usados en los últimos 30 años, lo que ha hecho que los resultados de los tratamientos sean difíciles de comparar.

la experiencia del Children Cancer Group (CCG) recomendando quimioterapia con dosis moderadamente intensas incluyendo ciclofosfamida (CFM), doxorubicina (DOX), cisplatino (CDDP) y etopósido (VP-16) así como radioterapia local (24-30 Gy) para la enfermedad residual gruesa enseguida de la cirugía dilatada (lecho del tumor primario y ganglios regionales).

- Tratamiento de la enfermedad de riesgo alto

Se incluyen a los pacientes con estadio 4 mayores de un año de edad al diagnóstico, estadio 3 con N-myc amplificado, estadio 3 mayores de 1 año de edad al diagnóstico con Shimada desfavorable, estadio 2 con N-myc amplificado y Shimada desfavorable, y estadio 4S con N-myc amplificado.

Estos pacientes requieren quimioterapia de Inducción intensiva. El objetivo de ésta fase es inducir la máxima reducción de la carga del tumor en el sitio del primario y las metástasis. Típicamente el neuroblastoma es sensible a la quimioterapia inicial, igual que en los casos con N-myc amplificado.

Los regímenes de inducción que se recomiendan, incluyen, dosis muy altas de CFM, DOX y CDDP, CBP, ifosfamida (IFOS) y VP-16.

la siguiente etapa de tratamiento es la de consolidación:

El objetivo de ésta fase es el de consolidar la respuesta obtenida en la primera etapa y eliminar cualquier remanente de tumor, generalmente con quimioterapia mieloablativa y rescate con células madres. El fármaco más investigado en ésta modalidad ha sido el melfalán en altas dosis. La mayoría de estudios reporta al menos una tendencia hacia mejorar las probabilidades de sobrevida comparado con grupos controles no aleatorizados y controles históricos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer y analizar la respuesta al tratamiento de niños con neuroblastoma atendidos desde el 1986 hasta 2012 en el hospital infantil del estado de Sonora.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la frecuencia de casos de neuroblastoma manejados por criterios de riesgo clínicos.
2. Clasificar casos de neuroblastoma de acuerdo a criterio de riesgo clínicos
3. Analizar el tratamiento utilizado de acuerdo a los criterios de riesgo clínico.
4. Realizar análisis descriptivo y análisis multivariado
5. Determinar la supervivencia por grupo de riesgo clínico de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma.

Hipótesis

Los criterios pronósticos Clínicos no son suficientes para determinar la supervivencia en Neuroblastoma

Pregunta de investigación

Cuál es el resultado del manejo de los pacientes con Neuroblastoma clasificados por grupo de riesgo clínico tratados en el Hospital Infantil Estado de Sonora de 1986 hasta marzo 2012.

Justificación

Aunque en México el neuroblastoma se presenta en el 2.4% de todos los cánceres registrados en la base de datos del Seguro Popular (2009), es uno de los tumores sólidos abdominales más frecuentes en la infancia y su diagnóstico y tratamiento oportunos puede mejorar los porcentajes de supervivencia sobretodo del grupo identificado como de alto riesgo.

En el hospital infantil del estado de sonora realmente en todos los 25 años que lleva de fundado hay muy pocos casos registrados de la patología en estudio.

Se requiere datos de mayor actualización y revaloración del resultado de éstos pacientitos. Considero importante conocer nuestra casuística y en base a esto realizar ajustes en el manejo. El cambio y el manejo por grupo de riesgo clínico deben entonces verse reflejada en los laboratorios en general.

Sólo hay un estudio relacionado con el tema en toda la historia del hospital y para nosotros es de suma importancia los resultados y su implicación. Los factores pronósticos sabemos que por paciente hoy en día son muy valiosos para predecir recaídas y para aumentar de riesgos de intermedios a altos o al contrario de bajo a altos.

Por lo demás sabemos que los demás factores biológicos suman una cifra monetaria difícil de obtener en México más no imposible, tonces si se demuestra lo importante que son los factores pronósticos y que solo por ellos se subclasifican pacientes de bajo riesgo a alto riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

a. Pacientes:

De las fuentes de los datos clínicos del archivo del Hospital Infantil del Estado de Sonora del servicio de Oncología se tomaron todos los expedientes desde 1986 al 2012 de los niños atendidos y diagnósticos con Neuroblastoma.

Estos pacientes fueron agrupados por grupo de riesgo clínico en dos grupos: de bajo y alto riesgo. Se excluyeron pacientes referidos a otra institución de salud, aquéllos a quienes no fue posible iniciar tratamiento en el Hospital Infantil y por último a los pacientes que no fue posible capturar información suficiente del expediente clínico.

Las variables que se estudiaron fueron: edad en meses, sexo, localización, estadio clínico, la presencia de síndrome paraneoplásico, la presencia de catecolaminas séricas y urinarias, valores de LDH, ferritina, cantidad de metástasis y sitios de las mismas.

Se buscó analizar la sobrevida con el estado actual de los pacientes al momento del estudio, la presencia de recaídas y en caso de fallecimiento el tiempo que lo llevó a la defunción. La estadificación por grupo de riesgo se basó en edad del paciente al diagnóstico y el estadio de la neoplasia. Los de bajo riesgo; Estadio I, estadio II, y menores de 1 año de edad con estadio IV-S. Y los de alto riesgo: Estadio III y IV, y mayores de 1 año de edad al momento del diagnóstico. En total fueron 25 pacientes diagnosticados con Neuroblastoma en el periodo comprendido de 1986 a marzo del 2012. De

éstos 8 pacientes fueron excluidos; 1 de ellos el cual al reporte de inmunohistoquímica se descartó Neuroblastoma; 1 de ellos cuyos padres no deciden iniciar tratamiento de quimioterapia; 2 de ellos presentaron traslado a otra institución médica; y los 4 restantes sus expedientes no fueron encontrados por estar en archivo muerto.

De éstos 20 pacientes se analizaron las variables antes mencionadas y se excluyeron 4 pacientes para análisis de supervivencia por Kaplan-Meier por haberse diagnosticado previo a la fecha del cierre del estudio.

b. Tipo de Estudio:

El estudio realizado fue retrospectivo, descriptivo y transversal

c. Criterios de Inclusión:

1. Niños con diagnóstico de Neuroblastoma tratados en el Hospital Infantil de Estado de Sonora en el periodo comprendido de 1986 a 2012, agrupados en grupo de riesgo bajo o alto, e iniciado tratamiento médico.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes referidos a otras instituciones de salud.
2. Pacientes que se descartó posteriormente el diagnóstico de Neuroblastoma.
3. Pacientes que no iniciaron tratamiento en el HIES.

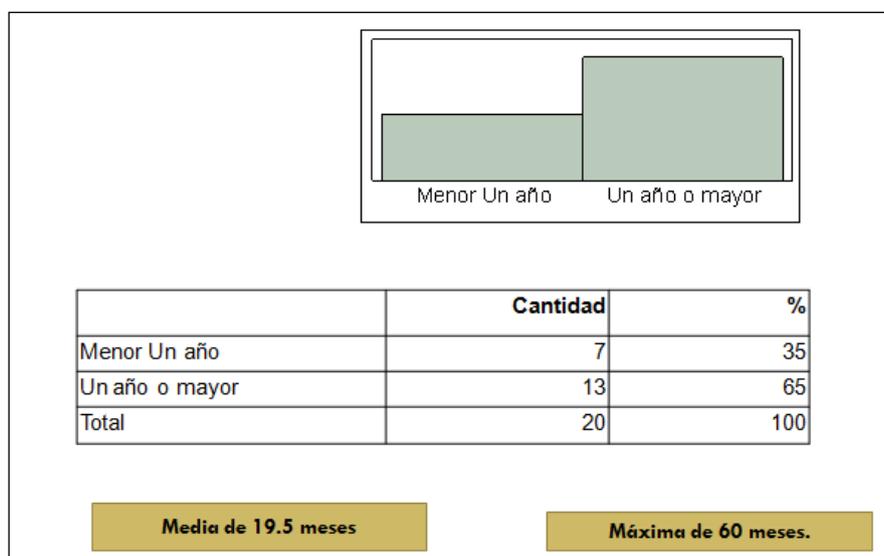
c. Definición de variables operacionales:

Variable Cualitativas:	Concepto	Medición	Escala	Fuente
Dependiente: Respuesta al tratamiento en pacientes	Evaluación de respuesta al tratamiento, en base a los meses libres de enfermedad al momento del estudio	Meses cumplidos del estado del paciente al momento del estudio.	Continua	Archivo
<i>Independiente</i> Criterio de riesgo clínico	Características clínicas de presentación del neuroblastoma	Resultado de la división de pacientes determinado por suma de variables.	Nominal	Archivo.
Edad	Medición del tiempo de vida de un sujeto desde su nacimiento hasta el momento de inclusión en el estudio.	Meses cumplidos de vida	continua	cuestionario
Sexo	Mezcla de rasgos genéticos dado por el resultado de la especialización de organismos en variedades	Conjunto de características biológicas que definen a cada persona	Nominal-Dicotómica a.Femenino b. Masculino	Cuestionario
Localización	Área de afección primaria de la neoplasia.	Detección del área afectada por neoplasia al momento de la exploración física.	Nominal- Politémica 1= cuello 2=Tórax 3=Abdominal 4=Suprarrenal 5=Pelvis 6=Paraespinal 7= otros	Archivo
Estadio	Clasificación de la neoplasia de acuerdo a la extensión de la enfermedad	Resultado de la agrupación de pacientes determinado por la extensión de la enfermedad	Ordinal 1. Estadio I 2. Estadio II A 3. Estadio II B 4. Estadio III 5. Estadio IV 6. Estadio IV-S	Archivo
Presencia y tipo de Síndrome paraneoplásico	Conjunto de síntomas que afectan a los pacientes con cáncer y que no pueden ser explicados por el efecto local del tumor y por las metástasis.	Detección de síntomas	Nominal Dicotómica-Politémica I:a.Ausencia b. Presencia II:a. Sx Pepper b. ninguno c..Exoftalmos d. Sx horner e. ojos de mapache.	Archivo
Catecolaminas En sangre.	Medición de catecolaminas en un sujeto por una muestra de sangre	Ng/dl	Nominal -Dicotomina a.Si b. No	Laboratorio
Catecolaminas urinarias	Medición de catecolaminas en un sujeto por muestra de orina	Resultado determinado por laboratorio Ng/dl	Nominal, Dicotomica a.Si b. No	Laboratorio
LDH	Enzima medida en la sangre que se expresa ante la destrucción de tejidos (cuyas causas pueden ser neoplásica; indicando actividad tumoral)	Resultado determinado por laboratorio	Nominal, Dicotomica a. Si b. No	Reporte de laboratorio
Determinación de Ferritina sérica	Proteína utilizada como marcador de crecimiento tumoral, por producción de las células tumorales	Se mide por ng/ml	Nominal, Dicotómica a. Si b. No.	Reporte de laboratorio
Metástasis	Células tumorales localizadas en región distinta al tumor primario.	Número de órganos distantes a la localización del tumor primario	Nominal, Dicotómica a. Si b. No	Gabinete
Resección quirúrgica	Modalidad de tratamiento para paciente con neuroblastoma	Volumen total resecado de la neoplasia.	Nominal Politémica a.Completo b.incompleto c.biopsia d. Ninguna	Reporte de cirugía
Inmuno-histoquímica	Técnica que se usa para identificar moléculas específicas en diferentes clases de tejidos	Detección de antígenos por medio de reacciones químicas específicos para neoplasias.	Nominal, Dicotómica a. Si b. No	Reporte de laboratorio de patología
Respuesta al Tratamiento	Estirpe de reacción generada por quimioterapia como evolución del tratamiento	Evaluación de la desaparición tumoral y/o de la progresión de la enfermedad.	Nominal-Dicotomica 1= respuesta completa 2=respuesta parcial 3=sin respuesta 4= Enf. Progresiva	Archivo

Resultados

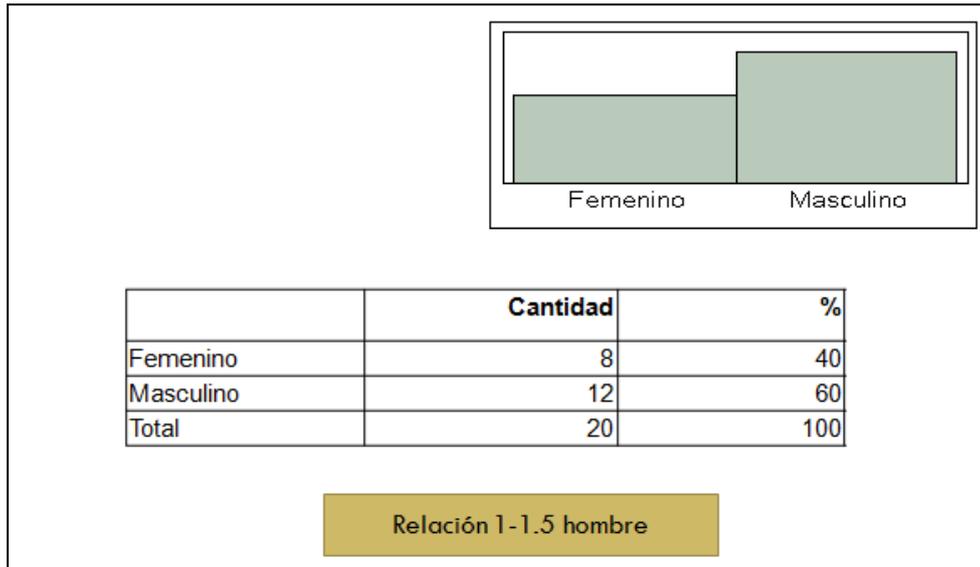
La muestra consistió en 20 pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma tratados en el área de oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Sus características clínicas se dividió en mayores y menores de 12 meses de edad en total 13 de los 20 casos fueron mayores de 12 meses de edad (65%) y 7 casos se encontraban al momento del diagnóstico con una edad menor de 12 meses (35%). Con un promedio de edad de 19.5 meses, y una máxima de 60 meses. (Gráfica 1).



Gráfica 1. Edad de presentación del Neuroblastoma en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

En cuanto al sexo existe una marcada diferencia de presentación considerándose 8 pacientes (40%) femeninos y 12 (60%) masculinos con una relación 1- 1.5 a favor del sexo masculino. (Gráfica 2)



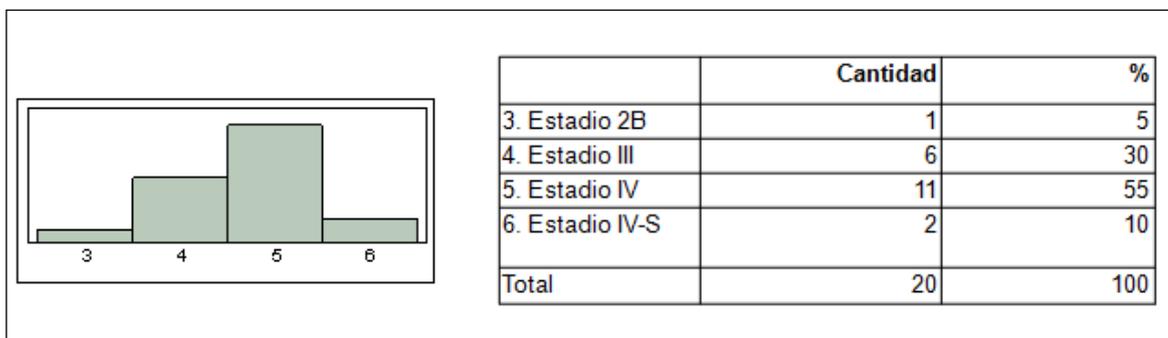
Gráfica 2. Sexo de mayor afectación en el Neuroblastoma.

En nuestro estudio el 60% de los pacientes con Neuroblastoma presentaron afectación a nivel abdominal, en mayor proporción en el aérea suprarrenal, correspondiendo ésto a 12 casos; en menor proporción (20%) de los casos presentaron afección abdominal inespecífica y en menor cantidad (0.05%) se encontró afectación a diferentes órganos como cuello, pelvis, paraespinal, tórax (grafica 3).



Gráfica 3. Localización de mayor afectación del Neuroblastoma en HIES

Con respecto a la Estadificación el más frecuente fue el Estadio IV con 11 casos (55%), seguido del Estadio III con 6 casos (30%). (Gráfica 4.

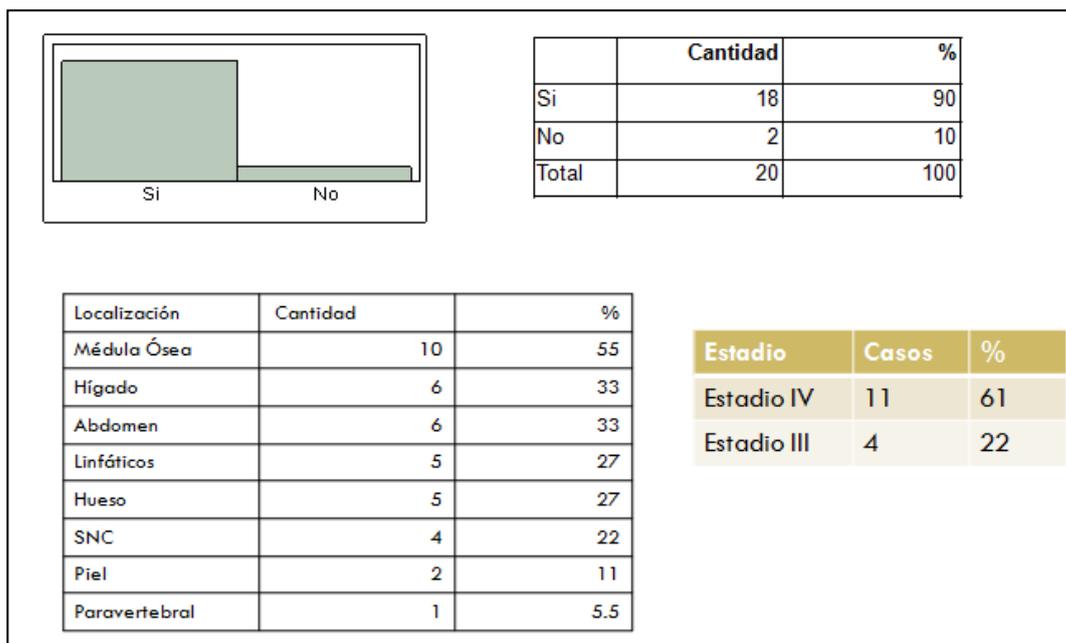


Gráfica 4. Estadios del Neuroblastoma en estudio del HIES.

Durante el diagnóstico se realizó extirpación del tumor en 18 pacientes (85%), del cual 13 (65%) corresponden por toma de biopsia, 3 casos (15%) se realizó resección completa y en 2 casos (10%) una resección parcial.

Las metástasis en pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma en éste estudio se reportó 18 casos (90%), reportándose 2 casos (10%) ausencia de la misma. La localización más frecuente se encontró infiltración a la Médula ósea en 10 pacientes (55%), seguido por Hígado y Abdomen con 6 casos (33%), 5 con afectación a ganglios y hueso (27%), infiltración a SNC en 4 pacientes nódulos subcutáneos en cráneo y lesiones oseas craneales (22%), y en menor proporción se encontró afectado Piel y área paravertebral con 2 (11%) y 1 (5.5%) caso respectivamente. (Gráfica 5)

Gráfica. 5 Localización de metástasis más frecuentes presentadas en el Neuroblastoma en el HIES.

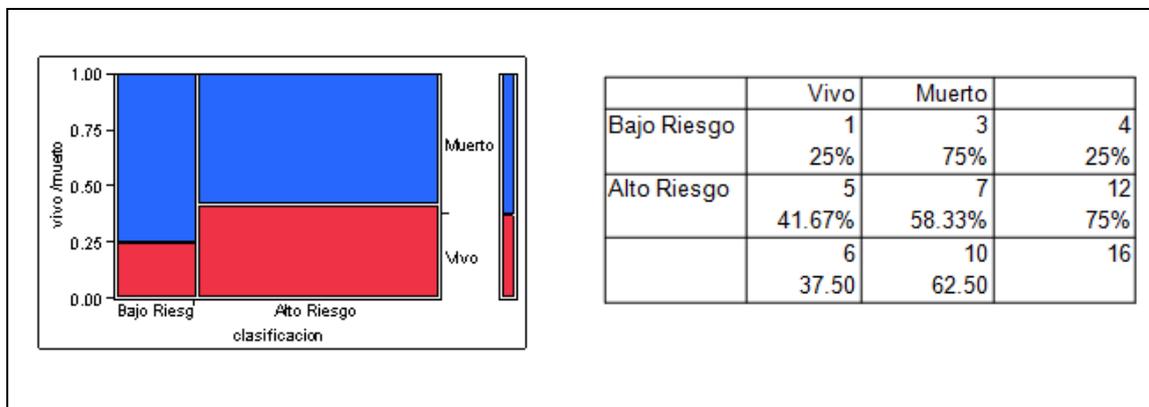


Así mismo se observó que la presencia de metástasis era más frecuente en Estadio IV en 11 pacientes (61%), la más frecuente infiltración a Médula Ósea en 9 pacientes (82%); y en segundo lugar fue el estadio III con 4 casos (22.2%). Reportándose una ocurrencia de metástasis según su clasificación de riesgo a los pacientes clasificados en bajo riesgo fueron 4 casos, se obtuvo una presentación del 100% de metástasis. Al grupo de alto riesgo que correspondía a 16 pacientes, solo 14 de ellos presentaron metástasis es decir el 87.5%. Para valorar cierto tipo de metástasis se realizó Gammagrafía en 7 pacientes (35%). Durante la revisión de expediente clínico encontramos que en 5 pacientes (25%) presentaron un Síndrome paraneoplásico el más frecuente fue el Síndrome de Pepeer. Se dispone de datos biológicos en la cual se realizó determinación de LDH en 17 niños (85%), solo 12 de ellos

(70%) presentaron valores mayores a 1000U/l, obteniéndose como valor máximo 29.928 U/l, una mínima 410 U/l y una media de 1434 U/l. Buscando correlación entre los niveles de LDH y grupo de riesgo obteniendo que no existe relación significativa (Prueba t de student, $P= 0.465$) y de $P= 0.807$ con prueba t de student para supervivencia. Al igual se realizó determinación de Ferritina a su ingreso en 7 pacientes (35%) con valores de una máxima de 814 ng/ml, una mínima de 41ng/ml y una media de 70ng/ml. Sólo en 3 (42.8%) de los pacientes con realización de determinación de ferritina obtuvieron un valor mayor a los 140ng/ml el cual se ha observado como factor de mal pronóstico sustentado en la literatura. igualmente los valores de LDH no presentaron relación, los niveles de éste indicador tumoral con el estadio o Grado de la neoplasia. Reportándose una $P= 0.885$ (Prueba t de student) para la relación entre Niveles de Ferritina con grupo de riesgo de la enfermedad.

La clasificación de los pacientes fue en dos grupos: de bajo riesgo para 4 pacientes (20%), el otro 80% correspondió a 16 pacientes clasificados en grupo de alto riesgo. (Gráfica 6).

Gráfica 6. Clasificación por grupo de riesgo clínico en pacientes con Neuroblastoma en HIES.



La estadificación de Shimada son lo se realizó a 2 pacientes (10%) el cual en ambas fue de histología desfavorable.

Analizando los resultados del tratamiento de los 20 pacientes su respuesta fue de la siguiente manera 7 (35%) presentaron una respuesta parcial, 5 (25%) tuvieron una respuesta completa, 4 respectivamente (20%) casos no tuvieron respuesta o fue progresiva. Los datos se estratificaron en dos grupos considerando la clasificación de pacientes de alto y bajo riesgo con el objetivo de analizar como influía el estadio en la respuesta al tratamiento. Para ésto se utilizó la prueba de Mantel Hanezel, indicando que no existe relación entre el estadio y la respuesta al tratamiento (Chi cuadrada, $P=0.7851$).

El porcentaje de la supervivencia en pacientes con Neuroblastoma de acuerdo al ser clasificados por grupo de riesgo: Se reportó del total de pacientes el cual se conoce su estado actual en 16 casos; 4 de ellos que representan el 25% del total, fueron clasificados como riesgo bajo; de ese porcentaje solo 1 de ellos (25%) vivió y 3 fallecieron (75%). En el grupo de alto riesgo se encontró 12 pacientes dentro de éste grupo representando el 75% del total; de esos 4 vivieron (31.25%) y 8 fallecieron (43.75%). Solo en 2 pacientes presentaron recaída: 1 de ellos a los 369 meses, segundo a los 304 meses. Se busco la existencia de relación entre la supervivencia y la clasificación del paciente de neuroblastoma por grupo de riesgo en nuestro estudio. Reportándose ausencia relación entre la supervivencia y grupo de riesgo con Prueba exacta de Fisher, $P=1$.

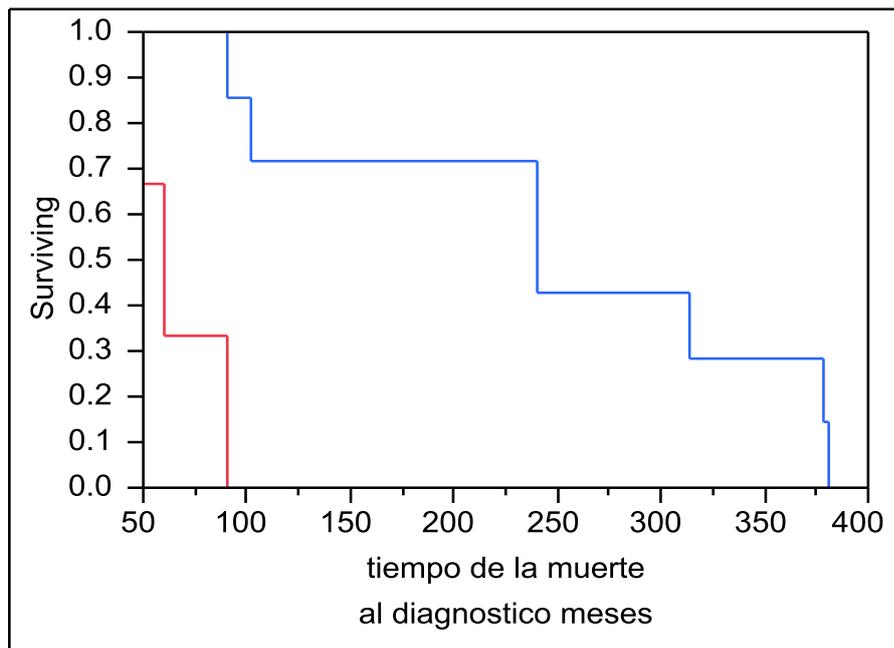
La supervivencia del Neuroblastoma está determinada por los factores de riesgo para realizar su clasificación por grupo de riesgo e iniciar tratamiento específico; la cual en esta unidad hospitalaria no contamos con todos ellos basándonos solamente para la clasificación: edad y estadio de la neoplasia. En nuestro trabajo de investigación se trató buscar la existencia de relación de otros marcadores laboratoriales y parámetros (LDH, ferritina, Catecolaminas, tipo metástasis, entre otros) con la supervivencia.

Reportando que no existe una relación de acuerdo al tipo de metástasis y el grupo de riesgo; con el objetivo de encontrar que ciertas metástasis eran más frecuente en relación al grupo de riesgo (alto o bajo) del Neuroblastoma, se utilizó la prueba estadística (prueba exacta de Fisher). Obteniendo resultados en pacientes que tuvieron metástasis en Médula Ósea siendo la metástasis más frecuente en nuestro estudio con Neuroblastoma una $P= 0.53$; en aquéllos que tuvieron metástasis a hueso siendo la 2da. más frecuente en presentación sin existir correlación y ni significancia estadística con una $P= 1$ (prueba exacta Fisher); en Hígado al igual que las dos anteriores no presentaron relación significativa $P= 0.043$. Se realizó análisis multivariado; los valores que se muestra a continuación se obtuvieron usando una chi cuadrada de pearson o de Fisher y empleando tablas de contingencia excepto cuando la variable independiente fue continua. El cual se reportó lo siguiente: tabla 6.

Tabla 6.
Análisis Multivariado

Concepto	Prueba estadística	P	Interpretación
Supervivencia			
Estadio	Chi cuadrada de pearson	0.5036	No existe relación entre el estadio y la supervivencia
Edad	Chi cuadrada	0.9127	No existe relación entre la edad y supervivencia
Metástasis	Prueba exacta de Fisher	0.3750	No existe relación no. Metástasis y supervivencia
Número de metástasis	Chi cuadrada de pearson	0.5249	No existe relación
Ferritina	Chi cuadrada	0.2222	No existe relación
LDH	Chi cuadrada	0.13	No hay relación con los niveles de LDH y supervivencia
RESPUESTA AL TRATAMIENTO			
Ácido Homovalínico	Chi cuadrada	0.200	No hay relación
Ácido Vanilmandélico	Chi cuadrada	0.465	No existe relación
Clasificación de riesgo	Chi cuadrada de Pearson	0.822	No hay relación
Ferritina	Chi cuadrada	0.394	No existe relación entre niveles de ferritina y respuesta al tratamiento
Número de metástasis	Chi cuadrada de pearson	0.882	No existe relación entre el número de metástasis y la respuesta al tratamiento

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) según el tratamiento dirigido a bajo o alto riesgo de niños tratados con diagnóstico de Neuroblastoma fue determinada por el análisis de Kaplan Meir. En los que se observa que los pacientes de bajo riesgo tienen una menor sobrevida que los de alto riesgo siendo así el 6.25% de supervivencia para el grupo de bajo riesgo y el 31.25% para el alto riesgo. Al tratar de valorar la existencia de alguna relación entre la supervivencia y clasificación en nuestro estudio se observó que no, es decir la supervivencia del paciente con Neuroblastoma en el HIES no depende de la clasificación de riesgo valorado por la Prueba exacta de Fisher $P= 1$. (Gráfica7)



Gráfica 7. Análisis de Kaplan- Meir. Supervivencia del Neuroblastoma por grupo de riesgo clínico en HIES.

DISCUSIÓN

El Neuroblastoma se ha reportado como el tumor sólido extracraneal más frecuente en pediatría. En México se ha descrito una frecuencia e incidencia de ésta neoplasia del 2.7 y 3.6% por un millón de niños /año, respectivamente. Representa en el 80% de los casos en menores de 4 años y en el 36% en menores de 12 meses. En nuestro trabajo de investigación la variable de la edad se observa que la mayoría de los pacientes corresponde a mayores de 12 meses de edad; en la epidemiología del neuroblastoma hemos encontrado que en la mayor parte de los tumores neuroblásticos se diagnostica en los primeros 5 años de vida (90%)⁽³⁰⁾ dentro de nuestro estudio reportó el 65% de los pacientes dentro de este rango de edad; y la edad media de presentación del diagnóstico es de 22 meses cifras que concuerdan con nuestro estudio. La diferencia de edad en mayores de 1 año de edad quizá se deba a la pequeña muestra a nuestro estudio. En cuanto al sexo se ha reportado la existencia de una predilección de 1: 1.1 por el sexo masculino, muy parecido al reportado en nuestro estudio.

El sitio primario del neuroblastoma es variado y depende de la edad del paciente. La mayoría de los tumores de neuroblásticos son de localización abdominal en un 65%, principalmente en el área suprarrenal; de éste porcentaje el 40% son escolares y preescolares; y lactantes observado en el 25%, de éstos últimos presentan mayor afectación torácica. Traspolado en nuestro estudio el paciente que presentó afectación a nivel torácico presentaba la edad de 3 meses el cual concuerda con la literatura⁽³⁾. La Estadificación del Neuroblastoma ha evolucionado de manera considerable desde el primer

sistema de estadificación el cual se introdujo en 1971; sin embargo en el presente se utiliza el sistema internacional de estadiaje del neuroblastoma (INSS) el cual fue elaborado en 1993. En la literatura así como en estudios realizados se menciona una mayor incidencia de estadios avanzados III, IV al momento del diagnóstico reportándose hasta un 88% de los casos. El cual existe un resultado aproximado a nuestro estudio encontrándose pacientes con estadio avanzado en un 85% (Estadio IV 55% y un 30% para el Estadio III).

Se reporta hasta un 70% de los pacientes presentan metástasis al momento de su diagnóstico⁽¹⁷⁾; el cual correlacionado con nuestro estudio observándose un mayor porcentaje de metástasis, hasta el 90% de los casos. Reportándose como sitios más frecuentes médula ósea Médula ósea en 10 pacientes (55%), seguido por Hígado y Abdomen con 6 casos (33%), 5 con afectación a ganglios y hueso (27%), infiltración a SNC en 4 pacientes (22%); el cual se confirma cierta semejanza con lo descrito en la literatura siendo los sitios de metástasis de mayor afectación Médula ósea, hígado, hueso. De la misma manera se presentan en menor frecuencia los síndromes paraneoplásicos en pacientes con Neuroblastoma; en el trabajo de investigación se observó que el 25% de los pacientes presentó algún tipo de síndrome paraneoplásico; presentándose con mayor frecuencia el síndrome de Pepper en aquellos pacientes que se encontraban con estadio avanzado III o IV. Reportándose en la literatura al síndrome de Pepper en un 26% de los pacientes con Neuroblastoma, con evolución desfavorable cuanto más avanzado es el estadio de la enfermedad.⁽⁴⁾ El diagnóstico de manera precisa de neuroblastoma en el paciente pediátrico es esencial para el éxito del tratamiento; para ello se apoyan en el estudio de factores biológicos que actúan como marcadores:

como es el caso de la ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), catetolaminas correlacionados con la evolución; además de tener un interés pronóstico. La ferritina es un marcador de rápido crecimiento tumoral. En nuestro estudio sólo se determinó sus valores en 35% de los pacientes. En el 42.8% de los pacientes que se les realizó determinación de ferritina obtuvieron un valor mayor a los 140ng/ml el cual se ha observado como factor de mal pronóstico sustentado en la literatura. Así mismo se trató de determinar la relación de niveles séricos de Ferritina con el estadio de la enfermedad, la presencia de relación entre los valores de ferritina con grupo de riesgo y sobrevida. Reportándose en nuestro estudio ausencia de relación con significancia estadística; donde se ha observado en la literatura y en otros estudios de investigación la relación entre los niveles inferiores a 142ng/ml en pacientes con estadios bajos, al igual en aquellos pacientes libres de enfermedad. No siendo así en pacientes con actividad tumoral reportándose hasta en el 45% de ellos con niveles elevados. En el caso de LDH es uno de los marcadores considerados útiles en el seguimiento de la actividad de la enfermedad y son indicador de mal pronóstico. Se realizó determinación de LDH en el 85% de los pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma, solo el 70% presentaron valores mayores a 1000U/l. Al igual que la determinación de la ferritina, el LDH en nuestro estudio no hubo una correlación significativo entre los valores de éste marcado y el estadio, grupo de riesgo y/o libres de enfermedad. En lo que no se correlaciona con lo establecido en la literatura donde niveles inferiores de LDH a 1.500 unidades se observan en el 89% de los pacientes libres de enfermedad, el 50% de los pacientes que presentan niveles elevados tienen enfermedad. Donde probablemente la diferencia en los resultados en la

determinación de éstos marcadores quizá se deba a la pequeña muestra de nuestro estudio.

En la literatura de Neuroblastoma se menciona la existencia de otros factores pronósticos como: los valores de Ferritina sérica, Niveles de catecolaminas y LDH; en nuestro estudio se propuso comprobar la relación estrecha entre factores mencionados y el ser un factor determinante para clasificar al paciente en grupo de alto riesgo. Se revisaron los resultados mediante un análisis multivariado, observamos que en nuestro estudio no existe una relación significativa; el cual no podemos descartarlos como un factor pronóstico debido a que nuestra muestra de estudio es pequeña y puede ser un factor importante para el resultado obtenido.

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) se observa que los pacientes de bajo riesgo tienen una menor sobrevida que los de alto riesgo siendo así el 6.25% de supervivencia para el grupo de bajo riesgo y el 31.25% para el alto riesgo. Al tratar de valorar la existencia de alguna relación entre la supervivencia y clasificación en nuestro estudio se observó que no, es decir la supervivencia del paciente con Neuroblastoma en el HIES no depende de la clasificación de riesgo. El cual no es lo mencionado en la literatura donde se menciona una SLE del 90% en pacientes que se encuentran el grupo de bajo riesgo, del 60-75% para el grupo de Mediano riesgo, siendo más variable en el grupo de alto riesgo con una SLE del 15 al 50%. (18).

Conclusiones

1. Los resultados de sobrevida obtenidos no son comparables a los encontrados en otros estudios de Neuroblastoma o en la literatura; ya que en nuestro estudio existe una menor Supervivencia libre de enfermedad para el grupo de bajo riesgo. El cual pudo ser modificada debido a la pequeña muestra de estudio.
2. Se comprueba nuestra hipótesis al mencionar que los criterios pronósticos utilizados en nuestra unidad para clasificación de grupo de riesgo en el paciente con Neuroblastoma no son suficientes para su clasificación, ya que existe un mayor porcentaje de mortalidad en pacientes que han sido clasificados en grupo de bajo riesgo.
3. Es claro en éste estudio que la utilización de otros parámetros como factores pronósticos como la presencia de metástasis, niveles de LDH, Ferritina y catecolaminas no han sido suficiente para utilizarlos como apoyo. El cual puede ser modificada por la cantidad de la muestra pequeña por lo que no hay que descartarse. Se recomienda realizar un estudio más amplio.
4. Los factores pronósticos utilizados en éste caso la edad y estadio de la enfermedad fueron de significancia estadística ya que existe relación entre éstos y la supervivencia; sin embargo necesitamos el apoyo de la clasificación de Shimada para obtener con mayor exactitud la clasificación de nuestros pacientes e incrementar su supervivencia al aplicar un mejor tratamiento dirigido a su patología.

Recomendaciones

Se requiere más periodo de tiempo o mezclar más cantidad de muestra para poder obtener una muestra más significativamente estadística.

En la medida que se pueda realizar mayor amplitud de estudios seguramente mejores resultados

Se recomienda al servicio de patología del HIES ampliar los reportes en cuando a la estadificación de Shimada ya que ésto ampliaría aún más las posibilidades de una mejor clasificación en grupo de riesgo. Por ende se vería reflejado en el resultado de éstos niños.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

1. Número de expediente	_____
2. Edad < 12 meses	1. Si 2. No
3. Edad en meses al momento del diagnóstico	_____
4. Sexo	F _1_ M _2_
5. Localización del tumor primario	1. Cuello 2. Torax 3. Toraco-abd 4. Abdomen-pelvis 5. Compresión medular 6. Infiltración a org adyacentes
6. Etapa de estadificación	1 _1_ 2. A _2_ 2.B _3_ 3 _4_ 4 _5_ 4S _6_
7. Síndrome paraneoplásico	Si _1_ No _2_
8- 16Catecolaminas realizacion	8.VMA 1: si 2:no 9. Positiva VMA: 1: SI 2: NO 10. HVA: 1: SI 2:NO 11. Positiva HVA: 1: SI 2: NO 12 . HVA y VMA: 1: SI 2: NO
13. Realización de Catecolaminas séricas	1: SI 2: NO
14. Catecolaminas séricas positivas	1: SI 2: NO
15. Realización de catecolaminas en orina gral	1: SI 2: NO
16. Positivas catecolaminas en orina	1: SI 2: NO
17. Realización LDH	1: SI 2: NO
18. Positivos niveles de LDH	1: SI 2: NO
19.Niveles de Ferritina positivo	1. SI 2: NO
20. Realización de Ferritina	1: SI 2: NO
21.Metástasis al momento del diagnostico	Si : 1 No: 2
22. Sitio de metástasis	Hueso: SI: 1 NO : 2 MO: SI: 1 NO: 2 Hígado: SI: 1 NO: 2 Piel: SI: 1 NO: 2 Pulmón: SI: 1 NO: 2 Linfáticos: SI: 1 NO: 2 SNC: SI: 1 NO: 2 Abdomen: SI: 1 NO: 2
23. Afectación metastásica orgánica	Una : 1 Más de una: 2 Ninguna: 3
24. Resección quirúrgica	Completa: 1 incompleta : 2 solo biopsia : 3 ninguna: 4
25. Reporte inmunohistoquimica	1: SI 2: NO
26. Reporte inmunohistoquimico positivo	SI: 1 NO: 2
27. Respuesta al tratamiento	1 respuesta completa 2 respuesta parcial 3 no respuesta 4 enfermedad progresiva

28. Primer evento	1 Recaída 2 Muerte 3 Abandono 4 Vivo 5 Desconoce
29. Tiempo en meses desde el diagnostico al primer evento de vida o tiempo de evento.	_____
30. Estado al momento del estudio	1 vivo sin actividad tumoral _____ 2 vivo con actividad tumoral _____ 3 defunción ____ 3 recaída _____
31. Clasificación de riesgo	1 Bajo riesgo 2 Alto riesgo
32. Realización de gammagrama	SI: 1 NO: 2
33. Realización de Shimada	SI: 1 NO: 2

BIBLIOGRAFÍA

1. Byron D.J, Allen R.W. Neuroblastoma. *Lancet*. Jun 2010.
2. Lanzokowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Fifth Edition): Neuroblastoma; 2011; 671-694.
3. Pizzo A.P, Poplack D.G, Principles and Practice of Pediatric Oncology; Fifth Edition
4. Palma P.V, Juárez O.S .Incidencia y tendencia del neuroblastoma en niños derechohabientes del IMSS; *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (2): 151-158.
5. Haupt R.G. Improved survival of children with neuroblastoma between 1979 and 2005: a report of the Italian Neuroblastoma Registry. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2331-8.
6. Córdova V.J, Ortiz D.M, Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico; México: Secretaría de Salud; 2010. www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
7. Arias M.J. Tesis de Neuroblastoma experiencia en el HIES. Julio 1991.
8. Rostion C.G, Broussain V. Neuroblastoma: Forma de presentación y probabilidad de resección quirúrgica. *Rev Ped* 2005;2:16-20.
9. López A.E, Cerecedo D.F. Neuroblastoma: factores pronósticos y sobrevida. Experiencia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2003; 139:209-214.
10. Noguera S.R. Piqueras F.M. Perfil genómico del neuroblastoma de alto riesgo mediante hibridación genómica comparada. *An Pediatr (Bar)* 2006; 64:449-456.
11. Ferris J. Tortajada J.A. Factores de riesgo para el neuroblastoma. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:50-60.
12. Bagatell R, Popovic M.B. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol* 27 (3): 365-70, 2009.
13. Weinstein J.L. Katzwnstein H.M. Advances in the Diagnosis and Treatment of Neuroblastoma. *The Oncologist* 2003;8:278-292.
14. Garaventa A, L. Boni, M.S. Localized unresectable neuroblastoma: results of treatment based on clinical prognostic factors. *Annals of Oncology* 2002;13:956-964.

15. Rani E.G, Takaomi S. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. National Institute of Health 2008;16:975-978.
16. Maris J.M, Mosse Y.P. Chromosome 6p22 Locus Associated with Clinically Aggressive Neuroblastoma. N Engl J Med 2008;358: 2585-2593.
17. National Cancer Institute. SEER Pediatric Monograph. National Cancer Institute. February 25, 2009.
18. Sierrasesumaga L. Antillón K.F. Tratado de Oncología Pediátrica; Pearson Educación, 2006.
19. Mora J. Fernández N. Tumores Neuroblásticos; Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, España; 2008. 1-48
20. Bernardini B.D, Brigitte N. Disseminated Neuroblastoma in Children Older Than One Year at Diagnosis: Comparable Results With Three Consecutive High-Dose Protocols Adopted by the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma. Journal of Clinical Oncology 2003;21:1592-1601.
21. Rochelle B., Popovic M.B. London. Significance of MYCN Amplification in International Neuroblastoma Staging System Stage 1 and 2 Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Database. Journal of Clinical Oncology 2009;27:365-370.
22. Schmidt M.L, Seeger R.C. Favorable Prognosis for Patients 12 to 18 Months of Age With Stage 4 Nonamplified MYCN Neuroblastoma: A Children's Cancer Group Study. Journal Of Clinical Oncology 2005; 23: 6474-6480
23. Spitz R. Hero B, Berthold F. Deletions in Chromosome Arms 3p and 11q are New Prognostic Markers in Localized and 4s Neuroblastoma. Clinical Cancer Research 2003;9: 52-58.
24. Park J.R, Eggert A. Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. Hematology/Oncology of North America 2009; 24: 65-86