

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“EPIDEMIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS  
MALIGNAS EN PACIENTES MENORES DE 18  
MESES DE VIDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL  
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA, 2006-2018”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE  
ONCOLOGIA PEDIATRICA

**PRESENTA:**

**DR. OSCAR OMAR ESQUER COTA**

**DR. HECTOR MANUEL ESPARZA  
LEDEZMA**

DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL  
DEL ESTADO DE SONORA

**DR. MANUEL ALBERTO CANO  
RANGEL**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA,  
INVESTIGACION Y CALIDAD DEL HOSPITAL  
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**DR. GILBERTO COVARRUVIAS  
ESPINONZA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA  
SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA  
PEDIATRICA

**DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA**  
DIRECTOR DE TESIS

**DR. ADRIAN MORALES PERALTA**  
CO-DIRECTOR DE TESIS

HERMOSILLO, SONORA. MEXICO 2021



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.

## DEDICATORIAS

Quiero dedicar este trabajo a mis padres y a mis hermanos.

También a mis maestros, que siguen regalando su conocimiento y fomentando la ciencia de la medicina, su arte de enseñar es invaluable.

También a aquellos que forma parte de mi casa. Ellos son complejos y vienen de diferentes lugares. Algunos son propios otros son invitados por un tiempo y después solo nos dejan su preciosa memoria y parte de ellos.

Padres madre hermanos, familia, amigos y pacientes forman parte de mi hogar.

Por último, también quisiera estas palabras a mi casa, para que siga creciendo.

# INDICE DE CONTENIDOS

## Contenido

<b>ABREVIATURAS EMPLEADAS.....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>11</b>
<b>A) DEFINICIONES .....</b>	<b>11</b>
<b>B) EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>12</b>
MORTALIDAD. ....	14
<b>C) ETIOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
SÍNDROMES ASOCIADOS A CÁNCER EN EDAD INFANTIL.....	17
<b>D) DIAGNÓSTICOS, HISTOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.....</b>	<b>21</b>
TUMORES SÓLIDOS .....	23
TUMORES SÓLIDOS EXTRACRANEALES.....	23
NEUROBLASTOMA. ....	24
HEPATOBLASTOMA. ....	25
TUMOR DE WILMS.....	27
TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. ....	29
RETINOBLASTOMA (RB).....	30
LEUCEMIAS AGUDAS.....	32
<b>E) TRATAMIENTO.....</b>	<b>34</b>
<b>F) PREVENCIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO. ....</b>	<b>37</b>
FACTORES DE BUEN PRONÓSTICO. ....	37
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>39</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>42</b>
<b>OBJETIVO GENERAL. ....</b>	<b>43</b>

<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>44</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>45</b>
A) GENERALIDADES .....	45
B) UNIVERSO DE ESTUDIO .....	46
C) SITIO DE ESTUDIO .....	47
D) POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	48
E) CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	49
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	49
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	49
F) TIPO Y TAMAÑO DE MUESTRA .....	50
<b>OPERACIONABILIDAD DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>51</b>
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>52</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE SEGURIDAD .....</b>	<b>53</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>54</b>
<b>DISCUSIÓN. ....</b>	<b>59</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO. ....</b>	<b>61</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>62</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>63</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>64</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>64</b>

## **ABREVIATURAS EMPLEADAS**

**AFP: Alfa-feto proteína**

**EE. UU: Estados Unidos de América.**

**HCL: Histiocitosis de Células de Langerhans.**

**HIES. Hospital Infantil del Estado de Sonora.**

**LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.**

**LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda.**

**RB: Retinoblastoma**

**RMS: Rabdomiosarcoma**

**SNC: Sistema nervioso central.**

**T. WILMS: Tumor de Wilms**

## **RESUMEN.**

Introducción. El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en la edad pediátrica; los pacientes menores de 18 meses de edad comparten ciertas peculiaridades en su presentación clínica y tipo de neoplasia que desarrollan. Este comportamiento amerita un abordaje diagnóstico y terapéutico especial, además de manifestar síndromes congénitos y una mayor morbilidad y mortalidad. El estudio de este grupo nos ayuda mejorar la atención.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, tipo serie de casos, con revisión de expedientes clínicos de pacientes menores de 18 meses de vida, con diagnóstico de cáncer atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el periodo 2006-2018.

Resultados. Cincuenta y seis casos diagnosticados histológicamente con cáncer infantil, durante el periodo de 2006 a 2018 fueron atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. De este total 38 (67.8%) casos eran lactantes menores (0 a 12 meses) y 18 (32.2%) lactantes mayores. Treinta (53.6%) pacientes niños y 26 (46.4%) niñas. El peso al nacer sólo se obtuvo en 42 casos; la media de 3481.5 ( $\pm$  673.8) gramos; el 51.8% de pacientes pesó entre 3000 y 3900 gramos. Sólo dos (3.6%) casos se documentó parto prematuro. La edad materna promedio fue 23.0 ( $\pm$  5.1) años. Trece (23.2%) de los padres presentaron conductas de riesgo; 8 (14.3%) tabaquismo, 4 (7.1%) con toxicomanías y uno (1.8%) con alcoholismo. Al final del estudio, 25 (44.6%) pacientes estaban vivos hasta el año 2018, 26 (46.4%) habían fallecido. La neoplasia hematológica fue la más frecuente con 13 casos (23.2%); en segundo lugar en frecuencia fueron los tumores de partes

blandas con 10 casos (17.8%), seguido tumores de sistema nervioso central con 8, Retinoblastoma 7, Tumor de Wilms 6, Neuroblastoma 5, Hepatoblastoma 4.

Conclusiones. El cáncer en pacientes menores de 18 meses sigue siendo un desafío en el centro de atención oncológicos por presentar rasgos distintivos que dificultan la atención temprana y su manejo. El conocimiento de las tres principales neoplasias en los tres niveles de atención es necesario para mejorar el diagnóstico temprano y abordaje de estos pacientes.

## **Abstract.**

Background. Childhood cancer is the second leading cause of death in children; patients under 18 months of age share certain peculiarities in their clinical presentation and type of neoplasia that they develop. This behavior warrants a special diagnostic and therapeutic approach, in addition to manifesting congenital syndromes and greater morbidity and mortality. Studying this group helps us improve care.

Procedure. A descriptive, observational, case series type study was carried out, reviewing the clinical records of patients under 18 months of age, diagnosed with cancer treated at the Children's Hospital of the State of Sonora, during the period 2006-2018.

Results. Fifty-six cases histologically diagnosed with childhood cancer, during the period from 2006 to 2018, were treated at the Children's Hospital of the State of Sonora. Of this total 38 (67.8%) cases were younger infants (0 to 12 months) and 18 (32.2%) older infants. Thirty (53.6%) boys and 26 (46.4%) girls. Birth weight was only obtained in 42 cases; the mean of 3481.5 ( $\pm$  673.8) grams; 51.8% of patients weighed between 3000 and 3900 grams. Only two (3.6%) cases were documented premature delivery. The mean maternal age was 23.0 ( $\pm$  5.1) years. Thirteen (23.2%) of the parents presented risk behaviors; 8 (14.3%) smoking, 4 (7.1%) with drug addiction and one (1.8%) with alcoholism. At the end of the study, 25 (44.6%) patients were alive until 2018, 26 (46.4%) had died. Hematological cancer was the most frequent with 13 cases (23.2%); second in frequency were soft tissue tumors with 10 cases (17.8%), followed by central nervous system tumors with 8, Retinoblastoma 7, Wilms tumor 6, Neuroblastoma 5, Hepatoblastoma 4.

Conclusions. Cancer in patients under 18 months of age continues to be a challenge in cancer care centers due to its distinctive features that make early care and its management difficult. Knowledge of the three main neoplasms at the three levels of care is necessary to improve the early diagnosis and management of these patients.

## INTRODUCCIÓN

Cuando se habla de cáncer en la edad pediátrica, se abre un abanico de situaciones personales, clínicas, emocionales y psicológicas. Algunos autores consideran que al momento de dar el diagnóstico de cáncer a la familia o al paciente inicia el duelo, iniciando con la pérdida de la salud. En México, el cáncer en la edad pediátrica es un problema de salud pública, por ser la segunda causa de muerte en pacientes menores de 18 años. (1)

En el mundo, se reportan 88 casos por un millón de habitantes en menores de 15 años (1) y en México, varias instituciones han reportado una incidencia anual de 176 en 1996 y de 108 en el año 2007 (2) con una distribución por grupos de edad, en los menores de 1 año con el 6.2%, de 1 a 4 años con el 35.1%, de 5 a 9 con el 26.5%, de 10 a 14 con el 22.3%, y de 15 a 19 9.9%.

De todos los tipos de cáncer en el mundo, el 5% se presentan en menores de 15 años y solo el 0.5% se atribuye a cáncer infantil (cáncer infantil hace referencia a niños menores de 1 año (3) con una incidencia mundial reportada para cáncer en menores de un año de  $234 \times 10^6$  de habitantes (4) (3).

En este grupo de pacientes, la enfermedad se comporta con características muy peculiares en comparación con otras edades. Podemos observar variaciones entre los grupos, pero las más importantes son: la diferencia en los diagnósticos histopatológicos; lo habitual de observar enfermedades con bajo grado de diferenciación con un comportamiento embrionario más agresivo y una pobre respuesta a los tratamientos con quimioterapia.

Por otra parte, existe asociación con síndromes genéticos como el Síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Li-Fraumeni, lesiones embrionarias cromosómicas, con la lesión de gen RB. Y asociado a estas condiciones, también se puede observar que estos pacientes presentan una susceptibilidad mayor a toxicidad por quimioterapia, por lo que los protocolos se han modificado, lo que pone en riesgo la efectividad de estos, incluyendo la no utilización de radioterapia, por la alta toxicidad a los tejidos aun en desarrollo.

Contemplando la variación de este grupo de pacientes, analizamos los datos estadísticos de los pacientes menores de 18 meses de edad para determinar su comportamiento en nuestra institución.

## **MARCO TEÓRICO**

### **A) Definiciones**

Cáncer: Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cáncer lo define como un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier tejido del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. (5)

Entonces, se define como cáncer de lactante a las enfermedades oncológicas que se presentan en pacientes menores de 18 meses (6) Esta enfermedad es poco frecuente y comprende un grupo heterogéneo de neoplasias malignas con una diversidad histológica substancial. (7)

## B) Epidemiología

El cáncer en la edad pediátrica es relativamente poco frecuente, se estima que en el mundo se presentan 160,000 casos nuevos al año en menores de 15 años con 90,000 muertes al año (8). En Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.), según el SEER, se reportan 18.1 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años. (9)

En el año 2018 se estimó que de 15,590 niños y adolescentes de entre 0 a 19 años se diagnosticaron de cáncer y 1,780 fallecieron por esta causa en los EE. UU., (10). De ese total, aproximadamente 10,590 se presentaron niños entre los 0 y 14 años y 4,400 entre 15 y 19 años. (10) Entonces, la incidencia anual se reporta de 18.8 casos x 100,000 personas para todas las neoplasias en menores de 20 años. La posibilidad de que un niño que llegue a la edad adulta y que fue diagnosticado con cáncer pediátrico es de 1 en 300 hombres y 1 en 333 mujeres. (11)

En el mundo se diagnostican entre 175,000 a 250,000 nuevos casos de cáncer en la edad pediátrica. La diferencia entre las cifras se asocia probablemente por la falta de registros adecuados. El 90% de estos casos que se presentan, ocurren en países en vías de desarrollo. Anualmente se informa que hay 88 nuevos por un millón de habitantes menores de 15 años a nivel mundial (1). En México, el cáncer en la edad pediátrica es un problema de salud pública, por ser la segunda causa de muerte en menores de 18 años. (1)

La sobrevivencia global en países en vías de desarrollo e industrializados se reporta mayor a 50%. (12) Sin embargo, con el desarrollo de nuevas tecnologías en EE.

UU., se reporta una sobrevivencia a 5 años del 83.4% para pacientes entre 0 a 14 años y de 84.6% de adolescentes.

En México continuamos con campañas de concientización para la detección temprana de la enfermedad y se considera que cáncer es curable si se detecta a tiempo. Desafortunadamente, 70% de los casos de cáncer en menores de 18 años en México se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que incrementa considerablemente el tiempo y costo del tratamiento, y disminuye de manera importante la posibilidad de curarse.

En México, para tener una adecuada atención de los pacientes pediátricos con cáncer debemos de tener un acceso efectivo de los servicios de salud. Se estima que en el país hay aproximadamente 180 oncólogos pediátricos, 35 cirujanos oncólogos, 30 hematólogos pediátricos, 10 radioterapeutas pediátricos y 5 psicooncólogos pediátricos. (1)

En la International Association of Cancer Registries, se realizó el análisis de 463,182 de cáncer en pacientes menores de 20 años, de manera global se estimó una incidencia global entre 2003 y 2007 de 159.7 por millón de menores de 20 años. En pacientes de sexo masculino la incidencia fue de 168.6 y en mujeres de 150.2.

Por grupo de edad, los menores de cinco años la incidencia fue 202.3 casos, de 5 a 9 con 111.5, de 10 a 14 con 123.8 y de 15 a 19 con 199.7 por 100,000 habitantes. Por tipo de tumor, la incidencia para leucemias fue de 41.4, tumores de SNC de 26.6, linfomas de 24.0, tumores de glándulas endocrinas de 11.2, tumores óseos de 9.7, gonadales de 7.9, renales de 6.2, mesotelioma y tejidos blandos de 4.0,

hepáticos de 2.3, retinoblastoma de 2.3 y nervios periféricos de 1.5 por cada 100,000 habitantes. (13)

En Sonora, entre los años de 2008 a 2014 se presentaron 373 casos de cáncer en menores de 18 años no derechohabientes, la incidencia anual de 13.6 por 100 mil niños menores de 18 años, la sexta más alta a nivel nacional (1). El 59.5% de los casos fueron hombres y por grupo de edad, el 35% correspondió a menores de 5 años, 23% de 5 a 9, el 25% de 10 a 14 años y el 18% de 15 a 17 años. Y la sobrevivencia a 5 años reportada en el Hospital Infantil del Estado de Sonora fue de 47.9%, iguala la nacional. (1)

#### **Mortalidad.**

Como se mencionó anteriormente la mortalidad varía según la capacidad de atención con la que cuenta el paciente; en EE. UU. Se informa una tasa de mortalidad por cáncer de 2.3 por 100,000 niños y adolescentes en el año 2015. Entre 1999 y 2014 la tasa bajo del 26% para pacientes de 1 a 4 años y del 22% para pacientes 15 a 19 años. (14) (15)

En nuestro país se ha visto un incremento constante desde 1990 y proyecciones hechas para el año 2020 no muestran un panorama diferente. En el análisis de mortalidad realizado por el Programa de Cáncer Infantil del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), la menor mortalidad se presenta en menores de un año, ya que es el grupo con menor incidencia de la enfermedad. Por otro lado, la mayor mortalidad se observa en adolescentes.

En Europa se reporta que una proporción de infantes con sobrevivencia global a 5 años del 81%, la mayor parte de las muertes se presentan en el primer mes de vida (71.5%). (6)

## C) Etiologia

La etiología de cáncer infantil es multifactorial. Se conocen los factores ambientales y los genéticos como los principales, en pacientes menores de 1 año. Aun cuando, es un evento raro, el proceso de la oncogénesis ocurre cerca de la embriogénesis. Los factores que se deben considerar incluyen susceptibilidad genética ya sea adquirida o heredada; exposición a agentes ambientales prenatales, intrauterinos y posnatales. Una anomalía genética adquirida o heredada en un oncogén que es crítico durante la embriogénesis se puede observar en la mayoría de los pacientes con cáncer infantil.

La activación o supresión de estos genes causa una desregulación en el proceso de desarrollo normal que puede llevar a una transformación maligna.

La asociación a agentes ambientales ha sido descrita en varios estudios y aunque la mayoría son inconclusos, si sugieren que la neoplasia puede ser el resultado de exposición antes de la concepción o *in utero* a estos agentes. (16) (17) (18) (19).

Estos hallazgos sugieren un papel crítico de la exposición ambiental durante la gestación y la subsecuente relación con la teratogénesis y carcinogénesis.

La alteración de genes supresores o genes activadores puede generar la formación de estas células tumorales. Por ejemplo, la lesión constitucional del gen retinoblastoma13q resulta en el incremento de riesgo de una malignidad como el retinoblastoma.

Se conocen condiciones genéticas hereditarias bien definidas con un incremento en la incidencia de neoplasias en la edad pediátrica. El retinoblastoma, tumor de Wilms y hepatoblastoma son ejemplos de neoplasias asociadas a un síndrome hereditario

identificable y estos pacientes pueden ser monitorizado con pruebas de escrutinio para un diagnóstico temprano de las neoplasias.

La manifestación de estos síndromes puede evidenciarse de manera germinal o con lesiones espontáneas al nacer, así como la ocurrencia de mosaísmo parental. (20). Así, los síndromes predisponentes a cáncer pueden ocurrir de manera esporádica debido a nuevas mutaciones o como una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. (21)

La exposición materna a factores de riesgo es una causa posible de cáncer neonatal, aunque se han descrito riesgos de tumores de sistema nervioso central y retinoblastoma en madres con fertilización *in vitro*, la evidencia aun no apoya por completo esta asociación. (22)

Síndromes asociados a Cáncer en edad infantil.

Las neoplasias neonatales difieren de las neoplasias en otros grupos de edad en incidencia y en las características hereditarias. Mientras que las leucemias son más comunes en la edad pediátrica, los pacientes menores de un año manifiestan mayormente tumores sólidos.

Aproximadamente, el 10% de todos los casos de cáncer infantil tienen una predisposición heredada pero posiblemente este porcentaje se incremente conforme haya más avances en genética y la enfermedad. (21) El 11.3% de los tumores sólidos fuera del sistema nervioso central, 6.8% de los tumores de sistema nervioso central y 6.9% de los casos de leucemias. (6) (Tabla 2) pueden tener la asociación con un síndrome genético conocido.

Tabla 2. Síndromes predisponentes para cáncer con riesgo de tumor y el periodo perinatal. (21)

Síndromes asociados con desarrollo de defectos	Gen identificado	Enfermedad posible durante el periodo perinatal (riesgo durante infancia %)	Otros tumores de riesgo para niños, adolescentes o adultos jóvenes	Defectos de desarrollo.
Herencia autosómica dominante				
WAGR	11p13 del	Tumor de Wilms (50%)		Aniridia, anomalías genitourinarias, retraso mental
Denys-Drash	Exones 8 y 9 WT1	Tumor de Wilms (50%)	Gonadoblastoma	Esclerosis mesangial difusa, insuficiencia renal, desorden del desarrollo sexual.
Fraiser	Intrón 9 WT1	Tumor de Wilms (10%)	Gonadoblastoma	Sínd. Nefrótico, insuficiencia renal, desorden del desarrollo sexual.
Beckwith-Wiedemann	11p15	Hepatoblastoma, adrenocortical carcinoma	Tumor de Wilms (20%)	Sínd. Sobre crecimiento, macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia, hipoglucemia neonatal.
Síndrome de Down	Trisomía 21	Mielopoyesis anormal transitoria	Seminoma, AML 7 LLA	Dismorfismo facial, retraso mental, cardiopatías.
Síndrome de Noonan	PTPN11, HRAS, KRAS, BRAF, SOS1	Mielopoyesis anormal transitoria	RMS, Leucemia mielomonocítica juvenil.	Talla baja, cuello corto, hipertelorismo, estenosis válvula pulmonar
Neoplasia endocrina múltiple	RET	Carcinoma medular de tiroides	Feocromocitoma	Neuroma mucoso, Aspecto marfanoide
Hipoventilación congénita	PHOX2B	Neuroblastoma		Insuficiencia respiratoria. Hirschprung
HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA				
Anemia de Fanconi	BRCA2, BRIP1, PALB2	Pre-leucemia, Tumores cerebrales, Tumor de Wims,		Retraso de crecimiento, manchas café con leche, hipo pigmentación
Perlman	DIS3L2	Tumor de Wilms		Organomegalias, retraso mental.
Síndromes asoc. a defectos desarrollo				
Li-Fraumeni	TP53	Tumor cerebral, óseo, partes blandas, sarcomas,	Cáncer de mama, cáncer óseo y partes blandas, leucemias	
Tumores Rabdoides	SMARCB1	Teratomas atípicos, T. rabdoides renales. Rabdoides extra renales.	Schwannoma	
Retinoblastoma	RB1	Retinoblastoma	Sarcoma, melanoma, gliomas	
Poliposis adenomatosa familiar	APC	Hepatoblastoma	Cáncer colorectal, cáncer tiroides, meduloblastoma	
Neuroblastoma familiar	ALK	Neuroblastoma		
Meduloblastoma	SUFU	Meduloblastoma		

Si un síndrome genético es identificado, los padres del paciente afectado deberían de ser referidos a una clínica de genética para recibir consejo genético y buscar las metas y los límites para pruebas genéticas. La obtención de muestras genéticas se analizará para las pruebas necesarias al momento del diagnóstico o en un tiempo posterior y aun cuando no, necesariamente serán de gran utilidad al momento del diagnóstico. (23).

La identificación de una mutación germinal en pacientes pediátricos debe de alertar sobre la posibilidad de realizar pruebas genéticas en familiares directos. En pacientes con retinoblastoma familiar, la identificación de mutaciones germinales del gen RB1 y las revisiones rutinarias por parte de oftalmología será de ayuda a la detección temprana en hermanos con esta alteración.

Finalmente, las pruebas genéticas se proponen a los padres por el riesgo de presentación de neoplasias en la edad adulta asociadas a síndromes de predisponían a cáncer. Por ejemplo, pacientes con mutación germinal del gen TP53 y pruebas de escrutinio para cáncer de mama.

La búsqueda de lesiones genéticas puede ayudar a evaluar el riesgo de tener otro hijo afectado, si los padres están considerando tener más hijos. (24). Otra alternativa es realizar pruebas de pre-implantación en los casos de embriones obtenidos por fertilización *in vitro*. (21)

Tabla 3. Síndromes predisponentes con alta asociación a tumores perinatales

Tumor	Gen Mutado	Porcentaje
Rabdoide	SMARCB1	60
Retinoblastoma	RB1	100familiar,100bilateral, 10unilateral
Adenocarcinoma	TP53	80
Carcinoma plexos coroides	TP53	25-30
Blastoma pleuropulmonar	DICER1	70
Hepatoblastoma	APC	5-10
Tumor de Wilms	WT1	5-10
Meduloblastoma	SUFU	50

En un estudio francés de cáncer infantil, en donde se describen los síndromes comúnmente asociados, se detectó al retinoblastoma hereditario como el más común, seguido por Síndrome Down, Síndrome de Beckwith-Wiedemann, Neurofibromatosis tipo 1. Síndrome de Noonan, mutaciones INI1, Síndrome de Denys-Drash, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Sotos, esclerosis tuberosa, Síndrome de Turner, asociación WARG. (6)

La proporción de síndromes predisponentes en pacientes con cáncer infantil aun es poco clara. Observando esta situación en el 11.3% de los tumores sólidos no de SNC, 6.8% en tumores de SNC y 6.9% de las leucemias en pacientes con cáncer menores de 1 año. (6)

## D) Diagnósticos, histología y presentación clínica

La edad promedio de diagnóstico de cáncer en menores de 18 meses es de 5.2 meses (6), diagnosticándose el 20% de los casos dentro del primer mes de vida.

Reconocer los síntomas de un paciente menor de un año puede ser un reto para el diagnóstico, por los síntomas subjetivos que presenta el paciente. En los neonatos e infantes los hallazgos de letargia, somnolencia, irritabilidad, dificultad para la alimentación, vómitos, fiebre, hipotermia y retraso de neurodesarrollo pueden ser causados por varias patologías, incluidas las neoplasias y aunque es raro a esta edad, se debe de tener como consideración diagnóstica.

Algunos hallazgos en la exploración física deberían de alertar al médico al momento de realizar sus diagnósticos, en la tabla 4, se enumeran algunas anomalías clínicas y laboratorios encontrados en pacientes con enfermedades oncológicas y no malignas (11)

Casi todos los tumores pediátricos pueden afectar al feto y pueden ser detectados con estudios de control prenatal como el ultrasonido obstétrico o de forma indirecta cuando se presenta polihidramnios, hidrops fetal, crecimiento hepático, esplénico o incluso muerte fetal. En raras ocasiones podemos tener la presencia de síndrome de Ballantyne o síndrome de Espejo, que se manifiesta con desarrollo de edema materno, pre-eclampsia, edema pulmonar y pérdida del feto. Este síndrome se asocia a hidrops fetal, donde las causas son variadas, pero hasta un 37% se asocia a tumores fetales o de la placenta. (25) (21).

Tabla 4. Diagnóstico diferencial en condiciones malignas y no malignas en el infante.

Clínica	Maligno	No Maligno
Nódulos cutáneos	Neuroblastoma Leucemia Aguda Reticuloendoteliosis	Virosis congénitas Vasculitis Fibromatosis Neurofibromatosis Xantomas
Masas de cabeza y cuello	Rabdomiosarcoma Neuroblastoma Linfomas	Quiste braquial Quiste tirogloso Higroma quístico Fibromatosis Hemangioma Absceso, celulitis Hiperplasia ganglionar.
Masas abdominales	Neuroblastoma Tumor de Wilms Sarcoma Teratoma Maligno Linfoma Tumor Germinal	Riñón poliquístico Hidronefrosis Teratoma benigno Retención urinaria Esplenomegalia Hepatomegalia
Hepatomegalia	Neuroblastoma Leucemia aguda Hepatoblastoma	Hemangioma cavernoso Hemangioendotelioma
Hipertensión endocraneal	Tumor cerebral Leucemia aguda Retinoblastoma	Síndrome Dandy-Walker Malformación vascular
Anemia	Leucemia aguda Neuroblastoma	Hemorragia Anemias benignas
Pancitopenia	Leucemia aguda Neuroblastoma	Infecciones virales Neutropenia autoinmune Anemia aplásica

## Tumores sólidos

Tumores sólidos neonatales. La mayoría de los tumores sólidos se presentan como una masa al nacer, como lo son los teratomas, neuroblastomas, nefroblastomas, fibromatosis los cuales ocasionalmente se pueden detectar con ultrasonido prenatal.

Histológicamente los teratomas y neuroblastomas siguen siendo los principales tumores de partes blandas, seguido de los sarcomas de partes blandas, tumores renales y tumores de sistema nervioso central. Previo al diagnóstico histopatológico, los tumores malignos no se pueden diferenciar de tumores benignos. Estos a pesar de no tener una histología que confiera malignidad pueden poner en peligro la vida por su tamaño y localización. (26)

Podemos dividir los tumores sólidos en tumores de sistema nervioso central y extracraneales, los cuales se describen a continuación.

### Tumores sólidos extracraneales.

Tumores Germinales. En los neonatos el tumor sacro coxígeo es el tumor germinal más común, con la presentación extra pélvica la más frecuente. Puede ser diagnosticado en el periodo prenatal por medio de ultrasonido obstétrico. Su tratamiento requiere escisión completa al nacer, combinada con cocciectomía.

Se ha reportado una mortalidad de 25% de este tipo de tumores. Se espera que del 5-10% de los teratomas neonatales tienden a recaer, y el 50% de estas recaídas se asocian a tumores de saco de Yolk. Otros tumores extracraneales pueden presentarse en la línea media como es en la cabeza y cuello, orofaringe y nasofaringe. (27) Los tumores ováricos en neonatos son típicamente benignos y

cuando su histología es neoplásica se asocian a tumores de cordones sexuales y del estroma. (28) Los tumores testiculares son muy raros en menores de 18 meses, donde la orquiectomía es curativa y en ocasiones el único tratamiento requerido. (29)

### Neuroblastoma.

Es el tumor neonatal más común en infantes y la mayoría se encuentran en la glándula suprarrenal, siendo el 20% de cáncer neonatal y un tercio de las neoplasias en menores de un año. Se puede presentar como un tumor prenatal o comúnmente manifestado con metástasis localizadas o a distancia. (30)

El 20% se presenta con compresión de canal espinal y el aproximadamente el 20-35% de todos los neuroblastomas se presentan en menores de un año de edad. La incidencia de neuroblastoma puede estar sub diagnosticada ya que muchos de estos tumores sufren regresión espontánea. Se han reportado en autopsias de niños fallecidos por otras causas siendo hasta 40 veces más de lo esperado en comparación a un diagnóstico clínico. (31) (11)

La mayor parte de los neuroblastomas se presentan en cavidad abdominal, con una la presentación clínica en infantes diferente a la que se describe en pacientes mayores, manifestándose la enfermedad como etapa IVS (30%) o enfermedad localizada (40%). Estos pacientes tienen manifestaciones clínicas especiales, con tumores pequeños localizados, que no cruzan la línea media y metástasis a hígado, piel, medula ósea. En la mayoría de los casos, se considera que estos tumores tienen un buen pronóstico, sin embargo, se observa una presentación clínica más

agresiva en pacientes menores de 2 meses de edad con etapa IVS, quienes manifiestan hepatomegalia masiva y riesgo de falla renal y pulmonar.

La sobrevida libre de enfermedad a 5 años en niños mejores de 1 año es de 83%, 55% para niños de 1-4 años y 40% para los de 5 a 9 años. El contenido nuclear expresado como hiperdiploidia y ausencia de anormalidades en el cariotipo predicen un buen pronóstico. Así como la ausencia de amplificación del proto oncogén MYCN y ausencia de expresión TrkA.

Los pacientes con neuroblastoma tienen riesgo de mutaciones germinales en ALK o PHOX2B, por lo que se debe de tener especial consideración para pruebas de escrutinio en familias con esta mutación asociada. Algunas formas de presentación típicas de neuroblastoma son los síndromes paraneoplásicos como la hepatomegalia masiva (Síndrome de Pepper), opsoclonusmioclonus, ojos de mapache o infiltración retro ocular, secreción de péptido vaso activo intestinal, nódulos subcutáneos, pero en la mayoría de los casos el pronóstico es bueno. (11)

Hepatoblastoma.

Históricamente el primer caso de Hepatoblastoma fue descrito en un paciente de 6 meses de edad por Misick en Praga, llamado en su momento "Teratoma Hepatis" Este tipo de tumores fueron descritos como tumores embrionarios con contenido epitelial del parénquima hepático por Willis en 1962. (32)

En un inicio, eran indistinguibles del carcinoma hepatocelular, hasta que se realizó un análisis de 227 casos en 1975 que de determino las características morfológicas distintivas del hepatoblastoma (33) y donde se describía el comportamiento de la

enfermedad según la modalidad terapéutica utilizada. En esta revisión la supervivencia global de hepatoblastoma era de 35% y de hepatocarcinoma de 13%, observando que los pacientes a los que no se realizó una resección quirúrgica fallecieron.

Los tumores hepáticos malignos son solo el 0.3 a 2% de todos los tumores pediátricos (34)

De estos, el hepatoblastoma se describe como el tumor hepático maligno más común en lactantes e infantes con un 80 % de los casos, es además es el segundo tumor abdominal más común de niños, con una incidencia anual de 0.5-2.5 % por millón de niños (32)

En el estudio HOPE, se describieron los riesgos de desarrollo de la enfermedad, encontrando que exposición en padres genera un riesgo ligeramente elevado para exposición a solventes, pinturas, exposición a humo de plásticos, soldadura o solventes. Dentro de este estudio se observó además una relación en la etnicidad, siendo los hispanos los que presentaban un riesgo más alto para presentar hepatoblastoma así como la prematuridad y peso muy bajo al nacer (35)

El hepatoblastoma se asocia además al síndrome Alcohólico fetal y a los síndromes de hemihiperplasia, este último asociado además de Hepatoblastoma, a Tumor de Wilms. El síndrome de Beckwith-Wiedemann, la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Li-Fraumeni y la trisomía 18 son asociados, son otras asociaciones genéticas vistas en Hepatoblastoma (32).

El estudio de los pacientes se basa en realizar estudios de imagen y de laboratorio. Los hallazgos típicos del paciente con hepatoblastoma son la presencia de anemia y trombocitosis, esta última se piensa que es debido a la producción de

trombopoyetina e interleucina-6. El marcador tumoral Alfafetoproteína es de suma importancia de la elevación en el hepatoblastoma, encontrándolo elevado en 90% de los niños y 50% de los casos de hepatocarcinoma. Sin embargo cuando encontramos niveles < de 100 ng de alfafetoproteína, se reconoce como un factor de mal pronóstico por manifestar un comportamiento más agresivo (36)

La presentación clínica en la mayoría de los pacientes es distensión abdominal con masa palpable en el abdomen superior. Solo cuando se presenta con enfermedad avanzada podemos encontrar ascitis, pérdida de peso, náusea y vómito con dolor abdominal. Rara vez se presentan síntomas respiratorios. La fiebre, trombocitosis. (32)

El tratamiento de estos pacientes es multimodal. Como se mencionó previamente es evidente la necesidad de resección completa del tumor (primera ref). El grupo europeo SIOPEL, describe en sus guías de 2005 como crucial el manejo con quimioterapia que contenga cisplatino y resección quirúrgica completa (37)

Tumor de Wilms.

Los tumores renales forman el 7-11% de los tumores de la infancia, (11) (32). Aunque los tumores de Wilms pueden llegar a ser las principales causas de cáncer en niños de 1 a 5 años, solo son el 16% de todos los tumores en la infancia, observando más frecuentemente otro tipo de tumores como es el nefroma mesoblástico, tumor de células claras y tumor rabdoide de riñón, sin embargo existen revisiones en menores de 12 meses de edad donde el Tumor de Wilms sigue siendo la principal causa de cáncer representando el 73% de los tumores (33).

El nefroma mesoblástico, también conocido como hamartoma del riñón, no es un tumor encapsulado e infiltra al parénquima renal normal. Al igual que con otros tumores de riñón, la resección quirúrgica es requerida y se cuentan con pocos reportes de diseminación.

La presentación clínica de estos pacientes no cambia en comparación con niños mayores de 1 año, siendo la masa palpable el signo más comúnmente encontrado (11) (33). La histología sigue siendo el factor pronóstico más importantes, pero se toma en cuenta también la edad, la etapa al diagnóstico. La presencia de marcadores biológicos como es la pérdida de Heterocigosidad del cromosoma 16q y la pérdida de heterocigosidad en 16q 1p se asocian a riesgo elevado de recaídas (34)

Clínicamente los pacientes se pueden presentar con tumor renal palpable asintomático en un 79% de los casos, seguido de hematuria en 10%. Se observa hipertensión en 25 a 40 % en todas las edades, pero es poco común en menores de 1 año. Por otra parte, es más común el diagnóstico en etapas tempranas en comparación con grupos de mayor edad. Esto pudiera ser explicado por la revisión frecuente del paciente en el primer año de vida y a que es más común encontrar tipos histológicos de bajo riesgo con poca anaplasia. (35) (33)

El tratamiento actual de los estudios de Clinical Oncology Group sugieren que los pacientes con estadio I, con un volumen tumoral menor de 550 gr más histología favorable, sean tratados con resección quirúrgica posteriormente la observación. El resto de pacientes en estadio I-II se trataran con nefroureterectomía más dos o tres medicamentos. Aquellos con estadio III.IV reciben 3 medicamentos y radioterapia.

Los pacientes reciben una reducción de 50% de los agentes quimioterapéuticos, esto basado en el riesgo de muertes por toxicidad.

La sobrevida global de este grupo sigue siendo de 90-93% (33) (11). Un punto importante es que estos pacientes tiene un riesgo mayor de toxicidad a largo tiempo, con daño renal asociado a quimioterapia y radioterapia, toxicidad cardiaca, hepatotoxicidad m atrofia muscular escoliosis y estatura corta. Por último se aprecia una asociación entre inicio temprano de quimioterapia y segundas neoplasias hasta en un 3% (36)

Tumores de sistema nervioso central.

Tumores cerebrales. Los tumores primarios de sistema nervioso central (SNC), corresponde aproximadamente el 15-18% del cáncer en menores de 1 año (6) (26) (37). La manifestación clínica más común es el aumento del perímetro cefálico y fontanelas abombadas, facilitada por la capacidad de la bóveda craneana de expandirse por la falta de osificación de las fontanelas. Esto hace que se observe con facilidad datos de cráneo hipertensivo como vómitos, cefalea o papiledema.

Por otro lado, se encuentran signos como paresia, crisis convulsivas, parálisis de pares craneales, letargo, rigidez de nuca y retraso de neurodesarrollo. (38) (11). A diferencia de los tumores observados en niños mayores, se observa una frecuencia mayor de tumores supratentoriales en menores de 1 año, apreciando mayor incidencia de tumores en los hemisferios (38), (39), (40), la histología que es frecuentemente reportada son meduloblastomas y ependimomas en el 50%.

En general, los pacientes menores de 1 año con tumores de SNC tiene un pronóstico pobre con alta morbilidad y mortalidad, y aquellos con enfermedad metastásica se consideran de peor pronóstico. Aquellos pacientes con meduloblastoma que presentan mejor pronóstico son los que tiene alta expresión del receptor TrkC y baja expresión del oncogén myc junto con baja expresión del receptor ErB2. (41) (42)

Otro factor que indica buen pronóstico es la resección completa del tumor, cuando esta es posible. La cirugía junto con radioterapia y en algunos casos con quimioterapia es parte del tratamiento de estos pacientes. (11)

Retinoblastoma (RB).

Es una de las primeras enfermedades que dieron conocimiento sobre las enfermedades familiares autosómicas dominantes. Los estudios realizados de por Knudson y Strong en 1970 formularon la hipótesis de que el retinoblastoma bilateral representaba la enfermedad hereditaria, en donde los pacientes habían obtenido una mutación. El modelo indicaba que la forma bilateral requería solo de una mutación posterior al nacimiento, pero que la presentación unilateral requería de dos mutaciones (11).

La incidencia de retinoblastoma en el mundo es de 29 casos por millón de infantes por año en los EE. UU. En México, 3.8% de los casos de cáncer son atribuidos a retinoblastoma, con una sobrevida de 59.2%. Representa el segundo tumor más frecuente en mujeres y el tercero en hombres menores de un año de edad. El retinoblastoma presenta la mayor incidencia en mujeres a los 3 años con 0.5, y en

hombres en menores de un año con 0.8, para después disminuir en mujeres a 0.13 a los cuatro años, y en hombres hasta los 17 años con 0.2 (1)

El retinoblastoma se presenta de forma hereditaria y esporádica. La forma hereditaria representa aproximadamente 40% de los casos, usualmente presentándose en edades tempranas, con una media de 13 meses de edad y ocurre de forma bilateral y solo el 10% de los casos tienen antecedente de historia familiar (43)

El riesgo de desarrollar la enfermedad va de la mano de deleciones en el gen retinoblastoma, el cromosoma 13q14. Los casos adquiridos se piensan que son causados por mutaciones somáticas adquiridas en este gen.

Los infantes con RB se presentan comúnmente con leucocoria, estrabismo, proptosis, ceguera y tumor orbitario. Cuando presenta metástasis puede acompañarse de otros síntomas. Dependiendo de la etapa de la enfermedad, las opciones terapéuticas pueden ser enucleación, radioterapia, crioterapia, fotocoagulación y quimioterapia.

El tratamiento combinado actual, va dirigido para tratar de conservar la visión en la medida de lo posible incluyendo el uso de quimioterapia intraarterial, termoterapia, trasplante de células hematopoyéticas. La respuesta al tratamiento depende de la extensión de la enfermedad, con una sobrevivida global de hasta 85% a nivel mundial y en México reportada de 59.2% (1)

En contraste, en pacientes con enfermedad metastásica o extensión local al diagnóstico tienen peor pronóstico, con mayor riesgo de desarrollar una segunda

neoplasia, más comúnmente osteosarcomas (44).El riesgo de desarrollar una segunda neoplasia 50 años posteriores al diagnóstico es del 51% para enfermedad hereditaria y 5% para enfermedad esporádica (44)

Leucemias agudas.

Es la segunda neoplasia más común en pacientes menores de un año, con una frecuencia anual de 18 casos por millón de infantes. (45) Las leucemias agudas linfoblástica en menores de 1 año son raras, ocupando solo el 4% de los casos de leucemias en pediatría (46). La LLA en la infancia es asociada a una alta carga leucocitaria al diagnóstico, hepatoesplenomegalia, e infiltración a SNC (47)

Usualmente el inmunofenotipo es precursor B inmaduro caracterizado por ausencia de expresión de CD10 y coexpresión de antígenos mieloides asociados. La frecuencia del rearreglo MLL (11q23) es alta con una posibilidad de hasta el 75%, la anomalía más frecuente que involucra el rearreglo MLL es la t (4; 11)

La presencia de estas tres características: CD10 negativo, expresión de marcadores mieloides y anomalías 11q23 son correlacionadas de manera inversamente proporcional a la edad del infante (46)

Así como en otras patologías, las leucemias en infantes tienen características especiales, por ejemplo, las mujeres tienen una incidencia más elevada. Los casos de leucemia mieloblástica aguda también son más frecuentes en esta etapa, cuando lo comparamos con otros grupos de edad. (47)

Existe una asociación con abortos maternos, la ingesta de compuestos que interactúan con la topoisomerasa II como la proteína de soya; el consumo del

alcohol durante el embarazo es reportado como un factor de riesgo para el desarrollo de leucemia mieloblástica aguda en infantes, pero no un riesgo para leucemia linfoblástica aguda.

El consumo de alcohol por parte del padre no se ha observado como factor de riesgo para cáncer infantil (46) Clínicamente se presentan con hiperleucocitosis, infiltración a SNC al diagnóstico, hepatomegalia y esplenomegalias masivas, inmunofenotipo CD10 negativo, pobre respuesta a quimioterapia.

También se describe en este grupo de edad mayor morbilidad y mortalidad asociada toxicidad a quimioterapia. Se ha reportado un perfil de resistencia a medicamentos cuando se presentan rearrreglos ALL1/MLL/HRX, donde se observa una capacidad de recuperación de estas células al ser expuestas a diferentes terapias.

La actividad de las enzimas P-450 es baja durante la infancia, con lo que la actividad metabólica reducida puede dar un efecto citotóxico menor, como pasa con la Ciclofosfamida o una citotoxicidad mayor en aquellos medicamentos que requieren inactivación por estas enzimas como pasa con la Vincristina y daunorrubicina. Por último, la función tubular y filtración glomerular posterior a la quimioterapia de un neonato se alcanza a los 7 y 5 meses de edad pos tratamiento, por lo que cualquier medicamento que dependa de la función renal funcional, tendrá mayor tiempo de exposición por la limitación de excreción de estos medicamentos. (47)

## E) Tratamiento

### Quimioterapia.

El papel de la quimioterapia en pacientes menores de 18 meses edad tiene el mismo sentido que en pacientes mayores, el de generar citotoxicidad. Aunque la toxicidad que se observa en estos pacientes es de considerarse al momento de su uso.

Es de esperarse, que el desarrollo fisiológico normal, ocurre a través de la infancia, siendo las primeras semanas importantes para el desarrollo, teniendo un impacto significativo al momento del uso de quimioterapia. La reducción de dosis es una acción habitual, pero existe una inconsistencia entre los tipos de tumores y los protocolos utilizados. De igual forma, el punto de corte para reducción de dosis para este grupo de edad, definido según la edad o peso en ocasiones es variable. (48) Aunque las diferencias fisiológicas en los infantes son importantes para tener un impacto sobre la farmacocinética de los medicamentos antineoplásicos, son pocos los estudios que se han realizado. Los argumentos que respaldan la reducción de medicamentos es el desarrollo incompleto de los riñones y de la función hepática, lo que disminuye la velocidad de eliminación y aclaramiento de los medicamentos. Otra situación es la susceptibilidad de efectos adversos de los medicamentos. Existe aún una falta de conocimiento en relación con las drogas oncológicas en infantes, lo que resulta en ocasiones a un incremento del riesgo de morbilidad, mortalidad y resultados inferiores.

La ontogenia del desarrollo del flujo renal, flujo sanguíneo y de función hepática junto con el peso corporal (que incluye el agua corporal y la grasa) pueden

influir en la farmacología de la quimioterapia en infantes y recién nacidos, observando un desarrollo fisiológico paulatino hasta obtener una fisiología comparable a la de los adultos.

Algunos estudios se han realizado para cuantificar la expresión relativa de enzimas que metabolizan drogas usando biopsias hepáticas en varios grupos de edad, observando que la actividad enzimática es más alta al nacer y declinan hasta niveles similares a los adultos en las primeras semanas de vida. (49). Sin embargo, no se sabe si existe maduración de estas enzimas. Un meta análisis observó una tendencia en la maduración de enzimas específicas con CYP1A2, CYP2C y CYP2E1. Otros estudios observaron niveles bajos de CYP3A4. La interpretación de estos datos depende del método de medición que se realiza y es difícil de extrapolar. Por ejemplo, se sabe que la morfina tiene una vida media más larga y eliminación de morfina es más lenta en recién nacidos, esto asociado a una lenta maduración de enzimas de Fase II, incluyendo la glucuronidación y acetilación.

Existe además evidencia de inmadurez en el sistema de transporte de medicamentos, incluyendo la eliminación biliar. Los neonatos pueden metabolizar drogas, pero la habilidad de metabolizar depende del tipo específico de droga.

La maduración renal tiene una relación no lineal entre el grado de filtración glomerular y la edad post natal, con un índice de filtración glomerular proyectada en el infante 50% en relación con los niveles del adulto a las 40 semanas de edad gestacional. Al año, el índice de filtración glomerular se proyecta al 90% de los valores de los adultos. (50). Así, la función renal en infantes es mejor de la que se esperaría con relación al peso o a su superficie corporal. EL flujo renal de los recién

nacidos también es bajo y la habilidad de concentrar o acidificar de los túbulos renales es restringida. La maduración de la función tubular para transporte iónico también se encuentra poco desarrollado. Por lo tanto, los medicamentos que dependen de excreción renal y eliminación lo hacen de manera lenta en el recién nacido e infantes, resultado en una vida media plasmática prolongada y con mayor riesgo de toxicidad.

Los infantes presentan mayor neurotoxicidad asociada a Vincristina, caracterizado por hipotonía, llanto débil, pobre succión y en ocasiones parálisis flácida mortal. (11) durante el estudio del "National Wilms tumor Study II (NWTS), se documentó una toxicidad incrementada de esquemas que contenían Vincristina, dactinomicina y doxorubicina, lo que resulto en la recomendación de disminuir la dosis de medicamentos al 50%, sin cambios en el control de la enfermedad; posteriormente estudios similares como el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) adoptaron estas medidas. Sin embargo, en un grupo de pacientes con Leucemia linfoblástica aguda, la medida de reducción de medicamentos si tuvieron un impacto adverso en los índices de inducción a la remisión. (51)

## F) Prevención y factores pronóstico.

No se cuenta con medidas de prevención para desarrollo de cáncer en la edad pediátrica, pero se conocen factores de riesgo asociados a los padres, pero principalmente sobre la madre.

Más bien, se intenta generar conciencia a cuidadores primarios dentro de núcleo familiar, cuidadores de guardería y a médicos de primer contacto para la detección oportuna de signos y síntomas asociados a cáncer en este grupo de edad.

Factores de buen pronóstico.

A nivel mundial se considera como factores de mal pronóstico edad menor de un año en pacientes con tumores de Sistema nervioso central y leucemias. En pacientes con diagnóstico de neuroblastoma se considera la edad como factor de buen pronóstico. Los eventos asociados a este buen pronóstico se atribuyen a que los pacientes tienen un tumor menos agresivo, con menos metástasis y menos amplificación de MYCN y en algunos casos presentan regresión espontánea.

En pacientes con leucemia vemos rearrreglos del Gen MLL, más comúnmente t (4; 11), y se asocian a mayor riesgo de fallo en el tratamiento y recaídas. Las variedades mieloides los rearrreglos de MLL son menos frecuentes y se aprecian otras translocaciones como t (9; 11), t (10; 11), t (11; 19). Se pueden observar en leucemias mieloides M4 y M5. El subtipo M7 es específico para la infancia (20% vs 8% en niños mayores) y cuentan también con pobre pronóstico (52)

En relación con los tumores de sistema nervioso central, los tumores embrionarios presentan una mayor morbilidad y mortalidad, encontrando principalmente meduloblastomas, tumores embrionarios no específicos, tumores teratoides rabdoide atípicos, los cuales podemos encontrar más frecuentemente en infantes que en niños mayores (25.8% vs 18.7%). (53) No es común que encontremos en este grupo de edad gliomas de bajo grado como astrocitomas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer en la edad pediátrica es un problema de salud pública, por ser la segunda causa de muerte en pacientes menores de 18 años. Anualmente se reportan 88 casos por un millón de habitantes en menores de 15 años a nivel mundial (1). En México, el Instituto Mexicano del Seguro Social reportó, en el periodo de 1996 a 2007, un total de 3,230 casos en menores de 15 años, con una incidencia anual de 176 en 1996 y de 108 en el año 2007 por cada 100,000 niños; (2) así mismo la distribución por grupos de edad, se observó de la siguiente manera: menores de 1 año 6.2%, de 1 a 4 años con 35.1%; de 5 a 9 con 26.5%; 10 a 14 con 22.3%, y 15 a 19 años con el 9.9%.

De todos los tipos de cáncer en el mundo, el 5% se presentan en menores de 15 años y solo el 0.5 % se atribuyen a cáncer infantil (cáncer infantil hace referencia a niños menores de 1 año) (3). La incidencia mundial reportada para cáncer en menores de un año de edad es de  $234 \times 10^6$  de habitantes (4) (3). En un estudio realizado de 2008-2014 por la Secretaria de Salud, la mortalidad en el grupo de menores de 1 año fue de 2.5 por 100 000 menores de 19 años (1). El cáncer infantil representa la 14<sup>a</sup> causa de muerte en menores de un año.

Por esto, la información sobre cáncer infantil es escasa y por lo tanto es poco estudiado. Los pacientes con cáncer infantil comparten características clínicas peculiares por ser enfermedades con bajo grado de diferenciación, se comportan como tumores de tejido embrionario y son susceptibles a toxicidad mayor con el uso de la quimioterapia; por esto, la modificación de las dosis puede influir en la eficacia

de estos fármacos, lo que hace que el manejo terapéutico sea un reto en la oncología pediátrica.

## **JUSTIFICACIÓN**

El presente trabajo tiene la finalidad de revisar la frecuencia de cáncer en pacientes menores de 18 meses de vida en el Hospital Infantil del Estado de Sonora para conocer la prevalencia más comunes en este grupo de edad. La información obtenida, nos proporcionara un panorama epidemiológico.

Se busca obtener los elementos estadísticos que nos permitan tener un punto de comparación con otros centros de atención de pacientes oncológicos pediátricos, donde analice el número de pacientes con cáncer, frecuencia, edad, sexo, mortalidad, presencia de alteraciones genéticas asociadas.

La información permitirá contar con las herramientas para dar información epidemiológica a los padres sobre el comportamiento de la población, la presencia de posibles síndromes genéticos asociadas a la enfermedad y la expectativa de curación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes con cáncer infantil menores de 18 meses atendidos en el Hospital Infantil del estado de Sonora?

## **OBJETIVO GENERAL.**

Describir las características epidemiológicas, de la población con cáncer infantil, menor a 18 meses atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora del año 2006 al 2018.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Describir la distribución por , sexo, edad, edad materna, semanas de gestación y síndromes genéticos en la población con cáncer infantil atendida en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, del 2006 a 2018.

- Determinar la frecuencia de las neoplasias malignas más frecuentes, diagnosticadas en los niños menores de 18 meses atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, del 2006 a 2018.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **A) Generalidades**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, tipo serie de casos; mediante la revisión de expedientes clínicos de los pacientes pediátricos menores de 18 meses de vida, con diagnóstico de cáncer confirmado histopatológicamente y atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el periodo 2006-2018.

Se realizó la recolección de la información del expediente clínico y se obtuvo las siguientes variables: año de ocurrencia, edad al diagnóstico, sexo, edad de la madre, diagnóstico histopatológico, prematuridad, peso al nacer, estado actual, tiempo de seguimiento. En la evaluación de su estado actual, se tomó como fecha de última de seguimiento hasta noviembre del 2020. En la tabla 3 se muestra la operacionalización de variables.

## B) Universo de estudio

Niños menores de 18 meses de edad que fueron atendidos en el HIES, durante el periodo de 2006 a 2018 y que fueron diagnosticados histológicamente con cáncer.

### C) Sitio de estudio

Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

#### D) Población de estudio

Pacientes pediátricos menores de 18 meses con diagnóstico de cáncer y que recibieron tratamiento.

## E) Criterios de selección

### Criterios de inclusión

Pacientes atendidos en Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo 2006 a 2018, con diagnóstico de cáncer, menores de 18 meses de edad. Expediente clínico completo, con diagnóstico confirmado por los siguientes métodos: aspirado de médula ósea, histopatológico o inmunohistoquímica.

### Criterios de exclusión

Paciente con expediente clínico con variables con registro incompleto.

## F) Tipo y tamaño de muestra

La muestra fue no probabilística a conveniencia.

## OPERACIONABILIDAD DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Año de diagnóstico	Fecha en que se realizó el diagnóstico de cáncer infantil a cada uno de los pacientes	Cuantitativa, continua	Año
Edad del paciente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de cáncer infantil	Cuantitativa, continua	Meses
Sexo	Características fenotípicas de los órganos genitales externos de los pacientes	Cualitativa, nominal	Niño Niña
Peso al nacer	Cantidad de gramos de masa corporal de los pacientes, al momento de su nacimiento.	Cuantitativa, continua	Gramos
Prematuro	Semanas de gestación que el paciente tenía al momento de su nacimiento.	Cuantitativa, continua	Semanas
Edad materna	Tiempo transcurrido de la madre, desde el nacimiento de hasta la fecha de nacimiento del paciente.	Cuantitativa, de intervalo	Años
Antecedentes no patológicos paternos	Enfermedades o exposiciones a sustancias que los padres del paciente, que presentaba o estuvo expuesto en forma crónica.	Cualitativa, nominal	Presente Ausente
Estado actual	Situación en la que se encontraba el pacientes en su última fecha de consulta en el hospital	Cualitativa, nominal	Vivo Muerto

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

De la revisión de los expedientes clínicos se hizo la recolección de las variables descritas previamente; éstas se anotaron en un formato de captura de datos. Posteriormente, fueron capturadas en el programa StatisticalPackagefor Social Science (SPSS) versión 21. Se calculó la frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se estimó la media y desviación estándar. Para evaluación de la distribución de eventos en la curva por sexo, se estimó por el método de log rank; los valores de p iguales o menores a 0.05 fueron considerados como estadísticamente significativos.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE SEGURIDAD**

El presente estudio se sometió al Comité de Ética en Investigación y de Investigación del Hospital Infantil del Estado de Sonora, el cual dictaminó de manera favorable su realización. Además, el trabajo se trató de una investigación documental que de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación en Salud, al Título Segundo, Capítulo I (DOF, 03-02-1983), que considera a las investigaciones sin riesgo a todas aquellas que utilizan métodos de investigación documental retrospectiva, como es el caso del presente trabajo También, ningún dato o información personal de los pacientes que los identifique se presenta en este reporte, manteniendo en anonimato la identidad de los casos.

## RESULTADOS

De un total de 56 casos diagnosticados histológicamente con cáncer infantil, durante el periodo de 2006 a 2018. De este total 38 (67.8%) casos eran lactantes menores (0 a 12 meses) y 18 (32.2%) lactantes mayores. Treinta (53.6%) pacientes niños y 26 (46.4%) niñas. La edad promedio fue de 9.8 ( $\pm$  5.2) meses para ambos sexos. El peso al nacer sólo se obtuvo en 42 casos; la media de 3481.5 ( $\pm$  673.8) gramos; siendo ésta en los niños de 3659.8 ( $\pm$  727.7) y para las niñas de 3285.5 ( $\pm$  563.2). De dicho total el 51.8% de pacientes el peso estuvo entre 3000 y 3900 gramos.

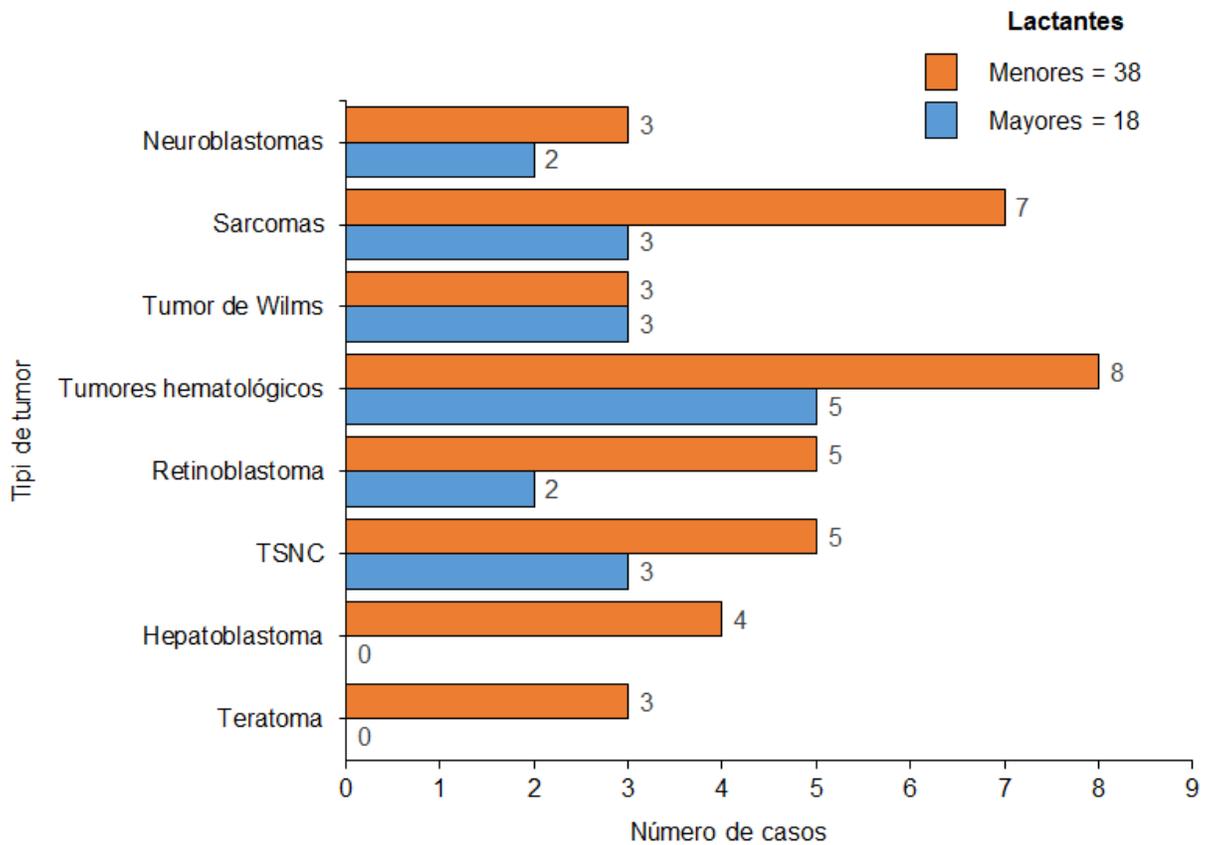
En sólo dos (3.6%) casos se documentó parto prematuro. El promedio de la edad de la madre de los pacientes se estimó en 23.0 ( $\pm$  5.1) años, en 12 (21.4%) niños con cáncer infantil, la madre tenía entre 14-19 y en 6 (10.8%) la edad era de 30 o más años. Con respecto a los antecedentes no patológicos paternos, en 13 (23.2%) de los padres presentaron alguna de estas conductas; entre las cuales se documentó, 8 (14.3%) tabaquismo, 4 (7.1%) con toxicomanías y uno (1.8%) con alcoholismo.

Con respecto al tratamiento, 12 (21.5%) no se tiene registro de que recibieran alguno, de hecho se perdieron de seguimiento. 14 (25.0%) pacientes recibieron quimioterapia, en 12 (21.4%) fueron llevados a procedimientos quirúrgicos y en 18 (32.1%) con cirugía más quimioterapia. La revisión de los expedientes mostró que algunos pacientes no completaron los esquemas propuestos. El seguimiento de este grupo de pacientes mostró que 25 (44.6%) pacientes estaban vivos hasta el año 2018, 26 (46.4%) habían fallecido y en sólo cinco (8.9%) no se documentó el estado del paciente, debido a que no regresaron a sus citas médicas. (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínicas en la población con cáncer infantil del HIES. 2006-2018

Variable	n=56	%
<i>Lactantes</i>		
Menores	38	67.8
Mayores	18	32.2
<i>Sexo</i>		
Masculino	30	53.6
Femenino	26	46.4
<i>Peso al nacer (gr)</i>		
<3,000	6	10.7
3,000-3,900	29	51.8
4,000	7	12.5
No dato	14	25.0
<i>Prematuro</i>		
No	41	73.2
Si	2	3.6
No dato	13	23.2
<i>Edad materna (años)</i>		
14-19	12	21.4
20-29	27	48.2
30->	6	10.8
No dato	11	19.6
<i>ANPP</i>		
No	32	57.1
Si	13	23.2
No dato	11	19.6
<i>Tratamiento</i>		
No	12	21.5
Quimioterapia	14	25.0
Cirugía	12	21.4
Cx+Qt	18	32.1
<i>Estado actual</i>		
Vivo	25	44.6
Muerto	26	46.4
No dato	5	8.9

Gráfica 1. Número de casos por edad y tipo de tumor en cáncer infantil, HIES 2007-2018



En la grafica1 muestra la distribución del tipo de tumor de acuerdo a la edad de los pacientes con cáncer infantil; el tumor más frecuente en esta serie de casos fueron los tumores hematológicos, que incluyen las leucemias e HCL con 13 (23.2%), de este total, el 61.5% se presentaron en los lactantes menores; en segundo lugar en frecuencia fueron los tumores de partes blandas con 10 (17.8%); de los cuales el 70% también ocurrieron en los niños lactantes mayores.

Cuando la serie de casos fue clasificada por grupo de edad, lactantes menores y mayores, se observó que la distribución por sexo similar fue entre los grupos. Con respecto al peso al nacer, el 22.2% de los lactantes mayores el peso al nacer era

de 4000 o más gramos, que contrasta con sólo el 7.9% en los lactantes menores en esta categoría del peso.

La prematurez al nacimiento se presentó en sólo dos (5.3%) casos de los lactantes menores y en los niños en la categoría de mayores no hubo casos. Con respecto a la edad de la madre, en 5 de 18 (27.7%) lactantes mayores estaban en el grupo de 30-39 años, mientras que en el grupo de 14-19 años de la madre, fue más frecuente en los lactantes menores (23.7%), esto es siete puntos porcentuales más que en los lactantes mayores.

Los antecedentes no patológicos paternos sin diferencias entre los dos grupos de lactantes, sin embargo del grupo de menores 2/29 (6.9%) con toxicomanías y en los mayores 2/16 (12.5%) con dicho antecedente. En esta serie de casos estudiados se observó que el 11 (28.9%) de los lactantes menores no recibieron algún tratamiento que contrasta con lo encontrado en los mayores, en donde sólo uno (5.5%) no recibió tratamiento.

En 11 (28.9%) casos de lactantes menores fueron llevados a cirugía y además recibieron quimioterapia, mientras que en el grupo de los mayores, en un total de 14 pacientes se les administró quimioterapia y de éste total, 7 (38.9%) además fueron llevados a cirugía.

Tabla 2. Características clínicas por edad en cáncer infantil, HIES

Variable	Lactantes			
	Menores n=38		Mayores n=18	
	n	%	n	%
<i>Sexo</i>				
Masculino	21	55.3	9	50.0
Femenino	17	44.7	9	50.0
<i>Peso al nacer (gr)</i>				
<3,000	4	10.5	2	11.1
3,000-3,900	19	50.0	10	55.6
4,000->	3	7.9	4	22.2
No dato	12	31.6	2	11.1
<i>Prematuro</i>				
No	25	65.8	16	88.9
Si	2	5.3	0	0.0
No dato	11	28.9	2	11.1
<i>Edad materna</i>				
14-19	9	23.7	3	16.7
20-29	18	47.4	9	50.0
30-39	1	2.5	5	27.7
No dato	10	26.4	1	5.6
<i>ANPP</i>				
No	19	50.0	13	72.2
Si	7	18.4	3	16.7
No dato	12	31.6	2	11.1
<i>Tratamiento</i>				
No	11	28.9	1	5.5
Quimioterapia*	7	18.4	7	38.9
Cirugía	9	23.7	3	16.7
Cx+Qtx	11	28.9	7	38.9
<i>Estado actual</i>				
Vivo	17	44.7	8	44.4
Muerto	21	52.3	10	55.6

\* Un paciente recibió radioterapia

## **DISCUSIÓN.**

Cincuenta y seis casos de cáncer fueron reportados en el periodo de tiempo de 2006 al 2018. El análisis estadístico en esta revisión es similar a lo observado en otros centros de atención de niños con cáncer donde las enfermedades hematológicas son la principal causa de cáncer. Este grupo de pacientes cuentan con características especiales, donde la oncogénesis se asocia a anomalías genéticas, las cuales no pudimos evaluar, por no contar con pruebas de identificación cromosómicas que complementen el estudio de los pacientes.

Los otros factores de riesgo conocidos como la macrosomía o síndromes genéticos asociados, no se presentaron con alta frecuencia, observando siete pacientes con macrosomía al nacimiento y sólo un caso con síndrome genético que no pudo ser analizado por falta de información. Las semanas de gestación no demostraron ser un factor importante, apreciando solo dos nacimientos prematuros.

La edad materna no se pudo obtener en el 32% de los casos; sin embargo, se observó que el 21.4% las madres eran menores de 19 años, pero se debe hacer notar que no se cuenta con una relación estadística entre de edad de la madre y el desarrollo de cáncer infantil. La edad promedio observada fue de 23 años, observando 6 madres mayores de 30 años. No se observó una relación con la edad materna y el riesgo de desarrollar cáncer en menores de 12 meses.

De los casos analizados, se observó que 67.8 % eran lactantes menores y 32.2% lactantes mayores. De los casos que se agrupan como neoplasias congénitas, se observó un paciente de 2 días de vida y tres casos en menores de 1 mes. En cuanto

al sexo, se aprecia una pequeña diferencia en la frecuencia entre el sexo masculino con 53.6% de los casos y 46.4% en mujeres.

La cantidad de pacientes vivos al final de análisis fueron de 25 casos con 26 defunciones (46.4%), de las cuales el 30% fueron asociadas a causa de choque cardiogénico o sepsis y 7.5% por síndrome de lisis tumoral. Cuatro casos se perdieron durante el seguimiento.

Los datos sobre el tipo de neoplasias son similares a las observadas en otros centros de atención de pacientes con cáncer, siendo en este caso las neoplasias hematológicas las más comunes (13 casos) seguido de sarcomas de partes blandas tumores de sistema nervioso central y retinoblastomas. Estos hallazgos no hablan de la naturaleza embrionaria de estas enfermedades, dándole las características típicas de este grupo de edad, como es el crecimiento rápido y en ocasiones la gran sensibilidad al tratamiento farmacológico, aunque el bajo grado de diferenciación también influir en una mala respuesta al tratamiento. Así mismo, considerado las etiologías más frecuentes en este grupo de edad, las medidas de enseñanza a los médicos de primer contacto se pueden dirigir a la identificación cuidadosa durante la exploración física en la consulta de urgencias y durante la atención del niño sano. La información obtenida en este análisis nos ayudara a formular la posibilidad de una base de datos que pueda comprar características epidemiológicas en otras series institucionales

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Dado que cáncer infantil son un grupo de neoplasias malignas poco frecuentes, es necesario que la información que se obtenga de cada paciente, debe de ser completa y precisa. En este trabajo, algunas variables no se pudieron recabar en ciertos pacientes, no estaban consignados en el expediente. Por lo tanto, limita algunas interpretaciones con respecto al perfil clínico de cáncer infantil y de los antecedentes de importancia para entender estos tumores, como edad de la madre, semanas de gestación y antecedentes no patológicos paternos. Por lo tanto, una medida a implementar es mejorar en la elaboración de la historia clínica de los pacientes y reforzar la supervisión cuando ésta es recolectada por un médico residente.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Las tres principales neoplasias observada en menores de 18 meses incluyen los problemas hematológicos, sarcomas de partes blandas y tumores del sistema nervioso central, suelen ser de difícil tratamiento y pronostico adverso, no pudimos asociar variables de riesgo para este grupo de pacientes por lo que es necesario realizar estudios multicéntricos para su mejor estudio dada la frecuencia baja de presentación

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	
Revisión de Tema	■	■	■										
Revisión de marco teórico		■	■	■									
Elaboración de Hipótesis					■	■							
Recolección de información		■	■										
Desarrollo de Marco teórico				■	■	■	■						
Revisión de Información								■	■				
Procesamiento de datos									■	■			
Análisis de Resultados									■	■			
Primer borrador y presentación.										■	■		
Correcciones											■		
Segundo borrador												■	
Redacción definitiva												■	
Presentación definitiva												■	

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Bibliografía

1. Adolescencia CNPISdly. Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014..
2. A. FG. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007;; p. 579-592.
3. Chen SH. Infants with Cancer: A Unique Population. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2014;; p. 1-9.
4. N H. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. National Cancer Institute. 2012.
5. Pan American Health Organization. Early Diagnosis of Childhood Cancer. PAHO HQ Library Cataloguing-in-Publication Data. Washington, DC : Pan American Health Organization.ISBN 978-92-75-11846-7.
6. Desandes E. Infant cancers in France: Incidence and survival (2000–2014). Cancer Epidemiology. 2020;; p. 1877-7821.
7. Ward EM ea. Interpreting cancer trends. Annals of the New York Academy of science. 2006; 1076(1).
8. Ferlay. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. ARC Cancer Base N°5 Version 2.0. Lyon. 2004.
9. The Surveillance EaER(P. seer.cancer.gov/explorer. [Online]: National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.; 2021. Acceso 14 de Juniode 2021. Disponible en: [https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=1&data\\_type=1&graph\\_type=2&compareBy=age\\_range&chk\\_age\\_range\\_16=16&rate\\_type=2&sex=1&race=1&hdn\\_stage=101&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&advopt\\_display=2](https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=1&data_type=1&graph_type=2&compareBy=age_range&chk_age_range_16=16&rate_type=2&sex=1&race=1&hdn_stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2).
10. Siegel RL MKJA. Cancer statistics, 2018. A Cancer Journal for Clinicians. 2018;; p. 68(1):7-30. [PubMed Abstract].
11. Pizzo PA. Principles and Practice of Pediatric Oncology: LWW; 2015.
12. Phillips S. Survivors of childhood cancer in the United States:prevalence and burden of morbidity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015; 24(4): p. 653-63.

13. Cancer IAfRo, Cancer IAo. Cancer Incidence in Five Continents Volumes I to X..
14. Curtin S. Declines in cancer death rates among children and adolescents in the United States, 1999-2014. Atlanta: CDC, US Department of Health and Human Services.257.
15. Institute NC. <https://www.cancer.gov>. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-adolescent-cancers-fact-sheet#r4>.
16. Kaye SA RLSWea. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1991;; p. 1351–1355.
17. Shu X. Association of paternal diagnostic X-ray exposure with risk of infant leukemia. Investigators of the Childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prevention*. 1994; 3(8): p. 645–653.
18. Bunin G. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med*. 1993; 329: p. 536-541.
19. Ross J. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control*. 1996; 7(6): p. 581–590.
20. E. R. Avery's Diseases of the New Born, 9th edition Philadelphia: Elsevier; 2012.
21. Orbach D. Neonatal cancer. *Lancet Oncology*. 2013;; p. 609-20.
22. Foix-L'Hélias L AIMLea. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Human Reproduction*. 2012;; p. 2186-2192.
23. Aretz S KAUSea. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? *Pediatric Blood Cancer*. 2006;; p. 811-818.
24. Julian-Reynier C CFFTea. Professionals assess the acceptability of preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis for managing inherited predisposition to cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;; p. 4475-4480.
25. Braun T BMFlea. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2010;; p. 191-203.
26. SW M. The epidemiology of neonatal tumours. *Pediatric Surgery International*. 2003;; p. 509-519.
27. Moore SW SDSAZAPJ. The epidemiology of neonatal tumours. *Pediatric Surgery International*. 2003;; p. 509-519.

28. Capito C FITEEa. Neonatal bilateral ovarian sex cord stromal tumors. *Pediatric Blood and Cancer*. 2009;; p. 401-403.
29. Dudani R GLSPJKFAJT. Juvenile granulosa cell tumor of testis: case report and review of literature. *American Journal of Perinatology*. 2008;; p. 229-231.
30. Fisher JP TD. Neonatal neuroblastoma.. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;; p. 204-215.
31. Beckwith JB PE. In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Patho*. 1963;; p. 1089-1104.
32. Chiou S. Malignant Renal Tumors in Childhood. *Pediatrics and Neonatology*. 2014; 55(1).
33. Lamb M. Renal Tumors in Children Younger Than 12 Months of Age: a 65 year Single Institution Review. *Journal Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 39(2).
34. Dix D. Augmentation of Therapy for combined loss of heterozygosity 1p and 16q in favorable histology Wilms tumor A childre´s oncology group AREN0532 and AREN0533 study report. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(30).
35. Pritchard-Jones K. Treatment and Outcome of Wilm´s tumour patients: an analysis of all cases registered in the UKW3 trial. *Annals of Oncology*. 2012; 23(9).
36. Termuhlen A. Twenty-Five year follow up of Childhood Wilms Tumor: A report from the Childhood survivor Study. *Pediatric Blood and Cancer*. 2011; 57.
37. Birch JM. The epidemiology of infant cancers. *Br. J. Cancer*. 1992; 18(S2): p. s2-s4.
38. Ghodsi S. Brain tumors in infants. *J Pediatr Neurosciences*. 2015; 10(4): p. 335-340.
39. MM A. Brain tumors in infants less than a year of age. *Pediatr Radiol*. 1988;; p. 6-8.
40. CB M. Brain tumors of infancy--an institutional experience and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2013; 49(3): p. 145-54.
41. Grotzer MA JAFKea. TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol*. 2010;; p. 1027-1035.
42. Gajjar A HRKMea. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;; p. 984-993.
43. Ruberfeld Mea. Unilateral vs bilateral retinoblastoma. correlations between age at diagnosis and stage of ocular disease. *Ophthalmology*. 1986; 93: 1016-1019.
44. Kleinerman R. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *Journal of National Cancer Institute*. 2007;; p. 24-31.

45. Cancer IloC. International incidence of Childhood Cancer 3. [Online]; 2020. Disponible en: <https://iicc.iarc.fr/results/>.
46. Pui C. Childhood leukemias: Cambridge University Press; Edición 3rd Revised ed; 2012.
47. Biondi A. BIOLOGIAL AND THERAPEUTIC ASPECTS OF INFANT LEUKEMIA. BLOOD. 2000; 96(1).
48. Veal G BA. Chemotherapy in newborns and preterm babies. Seminars in Fetal and Neonatal Medicina. 2012;; p. 243-248.
49. Alcorn J M. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. Clin Pharmacokine. 2002;; p. 959-98.
50. MM. R. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age.. Pediatric Nephrology. 2009;; p. 67-79.
51. Gurney J. Infant Cancer in the US: histology specific incidence and trends,1973 to 1992. British Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 1997; 19(5): p. 75-86.
52. Masetti R. Acute Myeloid Leukeia in Infants: Biology an Treatment. Frontiers in pediatrics. 2015; 3(37).
53. Desandes E. Neonatal Solid Tumors: Incidence and Survival in France. Peditric Blood and Cancer. 2016; 63(8): p. 1375-1380.
54. Rabinowicz R. Cancer Incidence and Survival Among Infants in Israel, 1998–2007. Pediatric Hematology and Oncology. 2013;; p. 646-654.
55. Kenney LB MBRL. Increased incidence of cancer in infants in the U.S.: 1980–1990. Cancer. 1998;; p. 82:1396-1440.