



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“IMPACTO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
EN PACIENTES CON NEUROBLASTOMA
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRÍA MÉDICA
PRESENTA:
DR. LUIS MONROY AVILÉS**

**TUTOR:
DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2007



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“IMPACTO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON
NEUROBLASTOMA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. LUIS MONROY AVILES

TUTOR

DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE

Servicio de Cirugía Oncológica HIMFG

MÉXICO, D. F. a 22 de AGOSTO 2007.

DEDICADO A:

*MIS PADRES,
por sus valores y apoyo en
todo momento,*

*A Mayra
por todo su amor
sincero, a*

JOSE y MARIA...

*"El aleteo de las alas de una mariposa
se puede sentir al otro lado del mundo".*

(Proverbio Chino)

AGRADECIMIENTOS

Esta especialidad, este hospital me ha dado tantas satisfacciones y alegrías, que si tendría la oportunidad de elegir nuevamente otra especialidad elegiría nuevamente PEDIATRIA.

Pero todo esto no lo hubiese logrado sin el apoyo de:

MAYRA mi prometida y el amor de mi vida quien logro darme felicidad, seguridad y sobre todo me ayudo a encontrarme a mi mismo admirándole su responsabilidad y entrega para cada uno de sus pacientes.

MIS PADRES A quienes les agradezco su apoyo incondicional en momentos difíciles a lo largo de mi vida y de toda mi carrera.

MIS PACIENTES a todos los niños quienes sin ellos no existiría nuestra especialidad y ellos que tienen los sentimientos que me contagian para dar lo mejor de mi.

MI TUTOR por quien siento una gran admiración y de quien aprendo a cada momento de su experiencia, responsabilidad y entrega de si mismo para todos los niños; sus pacientes.

A *DIOS* por regalarme vida y permitirme estar en esta especialidad tan importante para toda la niñez mexicana.

A TODOS Y CADA UNO DE ELLOS GRACIAS.....

“PARA QUE QUIERO PIES, SI TENGO ALAS PARA VOLAR”

Frida Kalho

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	3
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	23
HIPÓTESIS.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
VARIABLES.....	24
RESULTADOS.....	26
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA.....	38

INTRODUCCIÓN

El Neuroblastoma (NB) es uno de los tumores más enigmáticos por su variada localización, distintos grados de diferenciación histológica y sus características evolutivas diversas.

El origen del Neuroblastoma fue postulado por primera vez en 1964 por Virchow, en Berlín. El nombre de neuroblastoma fue propuesto por James Homer Wright en 1910. En 1916, William Barlett, en Missouri, logró la primera extirpación exitosa en un niño que sobrevivió por 15 años. Cushing y Worbach reportaron en 1927, en una revisión de 10 años, la maduración de neuroblastoma a ganglioneuroblastoma. En 1928, 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 estos pacientes con la quimioterapia combinada.

La incidencia del neuroblastoma varía en las distintas regiones del mundo y también en relación a los grupos etarios. Prevalencia estimada es de 1 caso por 8.000 a 10.000 recién nacidos vivos, diagnosticándose 500 casos nuevos cada año.

En México, su presentación es menos frecuente, ocupa el 8o lugar, pero el 4o sitio en mortalidad causada por las diferentes neoplasias malignas. 21 En un estudio prospectivo por el Dr. Fajardo y colaboradores en los hospitales del distrito federal realizado de 1996 a 2000, se encontró que el neuroblastoma se presenta en el 4.8% de las neoplasias malignas (30/610) casos diagnosticados. 22

Su comportamiento abarca un amplio espectro desde la regresión espontánea, pasando por la diferenciación benigna hasta la más externa malignidad observada en niños mayores con enfermedad diseminada. La habilidad para distinguir cuál

será el pronóstico de los pacientes basándose en los hallazgos clínicos y biológicos puede permitir establecer futuras estrategias en el tratamiento médico y quirúrgico. El tratamiento del neuroblastoma consiste fundamentalmente en quimioterapia y cirugía, y a pesar de algunos avances, este tipo de tumor sigue siendo un desafío quirúrgico.

Motivo por el cual y encontrándonos en un instituto de concentración en donde se encuentra este tipo de neoplasias y a las cuales se les proporciona tanto tratamiento quirúrgico y oncológico.

Con el objeto de evaluar el impacto de nuestra terapia en este tipo de tumores pediátricos, valorar la influencia de distintos factores en la evolución, así como conocer el valor pronóstico de algunos factores en los pacientes afectados de neuroblastoma, revisamos nuestra casuística.

MARCO TEÓRICO

Los Neuroblastomas (NB) son los tumores sólidos más frecuentes de la primera infancia, estos representan un 15% del conjunto de los tumores sólidos en los niños menores de 5 años de edad.

La incidencia de los Neuroblastomas varía entre 7 y 14 nuevos casos por año. La frecuencia es de 1/7500 nacidos vivos. La edad mediana al Diagnóstico es de 2 años.

Estados Unidos, se registran alrededor de 650 diagnósticos de neuroblastoma en niños anualmente.

El neuroblastoma es poco frecuente en los niños mayores de 10 años. Sin embargo, y ocasionalmente, también se manifiesta en adultos.

Los neuroblastomas son tumores derivados de la cresta neural por ello el sitio del tumor primitivo puede localizarse tanto dentro del abdomen a nivel suprarrenal (70% de los casos) como también en otras localizaciones anatómicas normales del sistema simpático (cuello tórax o pelvis). La propagación del tumor se realiza a Ganglios, Médula Ósea y a Esqueleto.

Generalmente, la enfermedad se presenta desde el nacimiento, pero no se detecta hasta que el tumor comienza a crecer y comprime a los órganos circundantes.

GÉNETICA

Implica pérdida de un segmento más o menos largo del brazo corto del cromosoma, en 40% de los casos. Existe un número elevado de copias del oncogen N-myc en 20% de los casos pero más frecuente en las formas metastásicas.

Se ha observado que existen 2 tipos de neuroblastoma con pronósticos muy distintos, los cuales no se diferencian histológica ni bioquímicamente, pero si desde el punto de vista genético-molecular, pudiéndose determinar factores de riesgo desfavorables: Nmyc amplificado, delección de 1p, DNA euploide, falta de expresión de CD44 y N-ras. Estos factores de riesgo rara vez se presentan en menores de 1 año, pero sí están presentes en 1/3 de los neuroblastomas etapa 3 y 4 de niños mayores de 1 año.

MARCADORES CELULARES DEL NEUROBLASTOMA

Genes TRK y receptores neurotróficos. Ciertos marcadores celulares en adición a la diferenciación celular neuronal tienen importancia pronostica en el neuroblastoma, debido a que su malignidad puede representar una falla en el estímulo o en la célula para iniciar la diferenciación celular. Estos marcadores son péptidos neurotróficos e incluyen el Factor de crecimiento neuronal (NFG), el Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la Neurotrofina-3 (NT-3) y la Neurotrofina-4/5 (NT-4/5). Cada uno de ellos tiene un receptor de alta afinidad específico (NFG α TRK-A, BDNF y NT-4/5 ? TRK-B, NT-3, TRK-C). Todos se unen a receptores de baja afinidad para el factor de crecimiento neuronal (LNGFR).

NFG: La expresión de TRK-A mRNA se relaciona con ausencia de amplificación del gen MYCN (se asocia a estadios tempranos de la enfermedad con un pronóstico más favorable). La disminución de NFG produce muerte celular en estos tumores, sugiriendo sensibilidad a la diferenciación o regresión como resultado de la apoptosis. La expresión de TRK-A y la amplificación de MYCN son dos factores poderosos en el pronóstico el neuroblastoma.

La expresión de LNGFR se asocia a un mejor pronóstico. La mejor supervivencia se ve en la asociación de TRK-A y LNGFR mRNA, por regresión espontánea del tumor.

BDNF: TRK-B se expresa exclusivamente en neuroblastomas agresivos con amplificación de MYCN. BDNF promovería la supervivencia celular e induciría crecimiento neurítico e impediría la acumulación de vinblastina en las células tumorales (posible efecto de resistencia a la quimioterapia).

Gen TRK: tiene gran importancia en la diferenciación y regresión del neuroblastoma. Se vincula con una mejoría significativa en la supervivencia que en aquellos tumores que no expresan el receptor. La supervivencia a dos años con tres factores favorables (TRK, ausencia de amplificación de MYCN e histología) es de 90%, frente al 0% de los pacientes con estos tres factores negativos.

Antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA). Es una subunidad de la DNA polimerasa. Los neuroblastomas de mayor malignidad se caracterizan por poseer elevadas tasas de PCNA. Se le ha visto asociado en los factores infecciosos del desarrollo del neuroblastoma.

MARCADORES SÉRICOS DEL NEUROBLASTOMA

Metabolitos de catecolaminas. El ácido homovanílico (HVA) es el mayor metabolito de la DOPA y la dopamina, mientras que el ácido vanilmandélico (VMA) es el mayor metabolito de la noradrenalina y la adrenalina. Concentraciones elevadas de ellos en la orina son marcadores importantes en la progresión en neuroblastomas sin amplificación de MYCN, y sus valores séricos sirven como indicadores pronósticos. La sensibilidad para detectar un neuroblastoma utilizando VMA y HVA es de 96% usando cromatografía líquida de alta definición.

Ferritina

El grado de aumento de ferritina sérica se relaciona con el estadio de la enfermedad. Su incremento puede ser signo de crecimiento tumoral, de producción de ferritina por las células tumorales, o incremento de ferritina-hierro que puede potenciar el crecimiento tumoral. Se identifican tres grupos distintos con diferente pronóstico:

Ferritina normal y edad menor de dos años: supervivencia a los dos años de 93%

Ferritina normal y edad mayor de dos años: supervivencia a los dos años de 38%

Ferritina elevada: supervivencia a los dos años de 19%

Enolasa Neurona Específica (NSE)

Es una proteína citoplasmática de las células neurales. Está elevada en el 96% de los sujetos con metástasis al diagnóstico. Sus niveles aumentan con el estadio de la enfermedad (mayor a 100 ng/ml), lo que se asocia a menores tasas de supervivencia (14% a los 30 meses).

Gangliósido gd2

Se expresa de manera predominante en el neuroblastoma, detectándose fácilmente en el plasma. Es un modulador de la interacción tumor-huésped. Se ha informado su disminución como respuesta al tratamiento y un incremento durante la recurrencia del paciente.

Cifras aumentadas al momento del diagnóstico se asocia a mayor severidad y menor supervivencia en estadios avanzados.

Deshidrogenada Láctica (ldh)

Marcador no específico del neuroblastoma. Su aumento se relaciona con el rápido crecimiento celular o con tumores grandes. Concentraciones mayores a 1500 U/ml se relacionan con un mal pronóstico. Se utiliza como un marcador de la actividad de la enfermedad o respuesta al tratamiento.

CAUSAS

La mayoría de las células del neuroblastoma presentan anomalías genéticas en el cromosoma 1, donde se produce una delección o reordenamiento del brazo corto de este cromosoma. A su vez, esta anomalía causa la amplificación del oncógeno N-myc, incluso cuando este gen no se encuentra en el cromosoma 1. La amplificación del oncógeno N-myc causa el crecimiento celular descontrolado. En el neuroblastoma también puede presentarse una variedad de otras anomalías cromosómicas.

El neuroblastoma es más frecuente en los niños que nacen con síndrome de hidantoína fetal, neurofibromatosis y síndrome de Beckwith-Wiedemann. Sin embargo, se desconoce aún la relación exacta entre estas condiciones y el trastorno

SÍNTOMAS

Cada niño puede experimentar síntomas de una forma diferente. Los síntomas del neuroblastoma varían en gran medida dependiendo del tamaño, la ubicación y la metástasis del tumor.

Los síntomas pueden incluir:

- Masa abdominal (palpable en un examen físico o visible como una inflamación del abdomen).
- Inflamación y equimosis periocular y movimientos oculares descontrolados (provocados por los tumores en cara o en cabeza).
- Alteraciones en la micción (debido a la presión que ejerce el tumor sobre el riñón o la vejiga).
- Dolor, parálisis o debilidad (si la zona afectada es la médula ósea).
- Diarrea secundaria al péptido vasoactivo intestinal (vasoactive intestinal peptide, VIP).
- Fiebre.
- Hipertensión arterial y taquicardia (dependiendo de la ubicación del tumor y de los órganos comprimidos).
- Mas del 90% de lo pacientes excretan una tasa anormalmente de metabolitos catecolaminas urinarias (VMA HVA1 o Dopamina) al momento de Diagnóstico.

FACTORES PRONÓSTICOS

Las formas localizadas en las cuales las células tumorales no presentan ningún carácter de mal pronóstico el tratamiento es esencialmente quirúrgico.

La cirugía de exéresis de tumor primitivo se podría beneficiarse de una quimioterapia y eventualmente de un nuevo acto quirúrgico en caso de recaída.

En las formas localizadas en las cuales las células tumorales expresan marcadores de mal pronóstico (esencialmente amplificación del oncogén N-myc) el tratamiento debe de ser mas agresivo incluyendo la quimioterapia y un radioterapia local.

En los niños mayores de un año que se acompañan de metástasis a nivel de la médula y del esqueleto el pronóstico es reservado y la curación no puede ser obtenida sino con una quimioterapia intensiva o más bien masiva que preceda el acto quirúrgico y complete el acto quirúrgico.

En las formas bien particulares del 1er año que se acompañan de metástasis subcutáneas y hepáticas, el pronóstico está condicionado esencialmente por el volumen en ocasiones por el monstruo de la hepatomegalia.

Evans 4 encontró que los lactantes menores de 1 año de vida con estadios I, II y IV-s tenían significativamente mejor pronóstico. Los pacientes mayores de 1 año y aquellos con estadios más avanzados, o sea, III y IV eran de peor pronóstico. El peor pronóstico de sobrevida se observa en pacientes mayores de 1 año, en estadio IV y metástasis óseas corticales. El sitio de tumor primario también fue considerado predictivo de sobrevida, según algunos investigadores.

Pacientes con tumores en cuello, pelvis y mediastino tenían mejor pronóstico comparados con aquellos que presentaban tumores en el retroperitoneo (paraespinal o suprarrenal).

CIRCUNSTANCIAS DEL DIAGNÓTICO

Van de un compromiso del estado general y de dolores óseos difusos hasta el descubrimiento de un tumor primitivo abdominal (a veces masa dolorosa y dura) o cervical ya sea metastásica ganglionar o esquelética especialmente craneana.

Una masa costo-vertebral gracias a la radiografía de tórax sistemática puede ser la revelación de una enfermedad torácica.

Otras formas particulares son reveladas por un síndrome neurológico compresivo frecuentemente neonatal (Claude-Bernard-Horner en las localizaciones Cervico-

torácicas, parapáresia o paraplejia en las formas torácicas neonatales con prolongamiento intrarraquídeo con monoparesía cuando esta invasión es sacra) o en un síndrome paraneoplásico (Síndrome opsoclonomioclonus) debido a una respuesta inmunitaria contra las células tumorales pero también contra las células normales del sistema nervioso; diarrea acuosa intratable por hipersecreción del Péptido Intestinal Vasoactivo(VIP) que activa la motricidad del tubo digestivo) todos estos deben de ser un objeto de búsqueda de un NB incluso en ausencia de masa clínicamente palpable.

Muy especiales son las formas metastásicas encontradas en el primer año de vida y reveladas, ya sea por la aparición de metástasis subcutáneas que son frecuentemente confundidas con los angiomas, ya sea por la aparición de un hígado metastático que se acompaña de un distres respiratorio.

DIAGNÓTICO

Este puede ser realizado por un análisis anatómico-patológico del tumor primitivo (biopsia por punción bajo anestesia general o por estudio de la pieza quirúrgica de excéresis o bien por el estudio medular óseo que evidencia una invasión tumoral) asociada a una secreción anormalmente aumentada de los metabolitos derivados de las catecolaminas (HVA VMA) o de Dopamina urinaria:

Desde hace mas de 10 años un examen esencial esta a nuestra disposición se trata de una scintigrafia con Méta-yodo-benzyl-guanidina (MIBG) marcada con Yodo radiactivo (123 ó 131) que permite visualizar al momento del diagnostico el tumor primitivo y sus metástasis si ellos tiene un tamaño suficiente y se fijan ala producto (en mas del 90% de los casos)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones resulta difícil distinguir el neuroblastoma de tumores benignos, como el ganglioneuroma, feocromocitoma y otros tumores neurales, que también pueden secretar catecolaminas y captar MIBG. Frente a estos casos, los datos de genética molecular son definitivos, por lo que es fundamental tener suficiente material procedente del tumor.

La distinción del neuroblastoma con las otras causas de masa abdominal, debe basarse en la edad del paciente y la clínica. Así, por ejemplo, si la masa es retroperitoneal no renal en un neonato, el teratoma y la hemorragia suprarrenal deberán tenerse también presentes. En los niños más grandes se debe tener presente el tumor de Willms y los tumores hepáticos siendo el más frecuente el hemangioendotelioma.

Dentro de los tumores del mediastino posterior en el niño, aproximadamente 95% de ellos corresponde a tumores de origen neurogénico y dentro de estos, el neuroblastoma es el más frecuente. Otros tumores menos comunes incluyen ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neurofibroma.

Las lesiones metastásicas plantean un repertorio más amplio. El compromiso óseo debe hacer pensar en sarcomas como primera posibilidad y los síntomas reumatológicos en linfoma o leucemia. El compromiso cutáneo y de partes blandas puede tener su origen en variados tumores de órganos internos, o no ser manifestación de neoplasia.

El compromiso retroorbitario del paciente recién expuesto, requiere un examen oftalmológico que descarte, por ejemplo, un rabdomiosarcoma derivado del músculo estriado de la musculatura oculomotora, que también debuta con proptosis de rápida evolución asociada a edema palpebral.

Los linfangiomas, de crecimiento lento, pueden producir deformidad estética y neuropatía óptica compresiva, al igual que el glioma del nervio óptico que debuta con un déficit de agudeza visual pudiendo existir papiledema o atrofia del nervio óptico. La leucemia puede presentarse como proptosis aguda uni o bilateral, sobre todo la variante mieloblástica aguda.

Por último, frente a equimosis palpebral, como el paciente del caso clínico, en un niño previamente sano, debe siempre descartarse el trauma, fractura de base de cráneo y el maltrato.

EXAMENES NECESARIOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

El análisis del tumor primitivo por los exámenes radiológicos apropiados según la localización en general por la ecografía y tomografía computarizada y la resonancia magnética; la presencia de calcificaciones intratumorales que son bien características en la invasión de los órganos vecinos y la existencia o no de adenopatías loco-regionales.

Estudios de laboratorio

Más del 90% de los pacientes excretan niveles altos de catecolaminas y sus metabolitos en orina (HVA, AVM) debido a que las células tumorales carecen de metiltransferasa, una de las enzimas que metabolizan la dopamina. Para que los valores en orina de 24 horas sean positivos, tienen que ser superiores a 2.5 desviaciones estándar respecto a valores normales según la edad del niño. Si las catecolaminas son negativas, debe determinarse la dopamina sérica o urinaria para identificar tumores indiferenciados. Por último, el 10% de los neuroblastomas no produce catecolaminas.

Estudios de imágenes

Se recomiendan tanto para el diagnóstico como para definir la extensión tumoral.

Radiografía simple

Es útil para el diagnóstico del neuroblastoma torácico. Se identifica una imagen radioopaca homogénea, con bordes bien definidos en el mediastino posterior, con o sin calcificaciones en su interior. La erosión cortical costal es otro hallazgo que orienta al diagnóstico. La radiografía simple también permite descartar otras causas de captación gamma aumentada en huesos afectados.

Ultrasonido

Es esencial en la atención inicial de pacientes con masa abdominal. Permite definir su localización y delimitar los vasos y los órganos infiltrados por el tumor. El ultrasonido de color doppler proporciona información de la vascularidad intratumoral.

Tomografía Computada

Es imprescindible para definir los límites del tumor, su volumen y relación con las estructuras vecinas (Figura 2); extensión hacia el interior del conducto medular, los ganglios linfáticos y la presencia de enfermedad metastásica pleuropulmonar, abdominal o de cabeza y cuello. La TAC helicoidal es útil para definir la relación del tumor con los grandes vasos.

Resonancia nuclear magnética (RNM)

Tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de 100%. Define mejor la anatomía vascular y las metástasis a médula ósea. También ofrece mayor precisión para evaluar la enfermedad metastásica y la extensión intraespinal del tumor y a ganglios linfáticos.

Gammagrama con metayodobenzilguanidina

La MIBG es transportada y almacenada en gránulos de las células cromafines al igual que la noradrenalina. Es captada por la mayoría de los neuroblastomas, pero no por el tejido óseo normal, lo que la hace muy útil en la detección del tumor primario y de las metástasis. En caso que el tumor no capte MIBG (menos del 5%) debe realizarse gammagrafía con Tc 99.

Las metástasis son buscadas a nivel de la médula por lo menos 2 mielogramas y 2 biopsias osteo-medulares efectuadas bajo anestesia general. A nivel del esqueleto es la scintigrafía con MIBG que permite afirmar o negar la invasión ósea.

En los raros casos en que el tumor no fija la MIBG una scintigrafía ósea con MDP marcado con tecnecium 99 permite la búsqueda de metástasis pero el método es menos sensible.

DIFERENTES TIPOS CLINICOS GENETICOS Y NEUROBIOLOGICOS DE NEUROBLASTOMA (Brodeur, 1992)			
<u>CARACTERÍSTICAS</u>	<u>TIPO 1</u>	<u>TIPO 2</u>	<u>TIPO 3</u>
N-myc	1 copia	1 copia	Amplificado
Ploidia	Triploidia	Di o Tetraploidia	Di o Tetraploidia
LOH 1 p 36*	ausente	+/- presente	Presente
Expresión Trk A**	Fuerte	Variable	Ausente
Edad habitual	Menor de 1 año	Menor de 1 año	1 a 5 años
Estadio	1,2 y 4	3,4	3,4
Sobrevida a 3 años	95%	25-50%	5-10%
* LOH 1p pérdida de la heterogenizidad en la región p36 del brazo corto del cromosoma.			
** Trk A receptor del factor de crecimiento de los nervios.			

HISTOLOGÍA

El neuroblastoma deriva de células pluripotenciales simpáticas que dan origen a las células de los ganglios simpáticos espinales y a las células cromafines de la médula suprarrenal.

El neuroblastoma característico se compone de células pequeñas y uniformes que contienen un núcleo denso e hiper cromático y escaso citoplasma la presencia de procesos neuríticos o neuropilo es un hallazgo patognomónico de los neuroblastomas mas primitivos. Las seudorrosetas de Homer-Wright son también diagnósticas de neuroblastomas las cuales se encuentran en 15-50% de los casos y se componen de neuroblastos que rodean área de neuropilo eosinófilico. La contraparte benigna y completamente diferenciada del neuroblastoma es el ganglioneuroma que se compone principalmente por células ganglionares maduras neuropilo y células de schwann. El ganglioneuroblastoma constituye un grupo heterogéneo de neoplasias que muestran características histológicas que abarcan desde los extremos del neuroblastoma al del ganglioneuroma. Estas características van de un predominio de elementos neuroblásticos con escasas células maduras hasta neoplasias compuestas casi de manera exclusiva de ganglioneuroma con nidos ocasionales de neuroblastos.

Para distinguir al neuroblastoma del resto de los tumores de células pequeñas redondas y azules es necesario realizar estudios de inmunohistoquímica y de microscopia electrónica, el neuroblastoma se colorea con anticuerpos monoclonales que reconocen los neurofilamentos, a sinaptofisina y la enolasa neurona específica.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATOLOGÍA DEL NEUROBLASTOMA	
GRUPOS DE CATEGORÍA	PRONÓSTICO DE GRUPO
Neuroblastoma (poco estroma schwainiano) Indiferenciado Poco indiferenciado Diferenciado	FH son de histología favorable con la combinación de edad grado de neuroblastoma diferenciación y MKI.
Ganglioneuroblastoma intermedio (rico en estroma schwainiano)	FH
Ganglioneuroma (estroma dominante schwainiano) Madurando maduro	FH
Ganglioneuroblastoma nodular (estroma rico/estroma dominante y pobre estroma)	UH

FH Histología favorable; UH Histología desfavorable; MKI Índice mitosis kariorrhexis
 Los tumores en esta categoría que están en el grupo de histología desfavorable son acordados por la clasificación internacional de patología de neuroblastoma.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LOS NEUROBLASTOMAS INSS

- Estadio 1: Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin esta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, microscópicamente negativos para el tumor (los nódulos adheridos al tumor primario y extirpados junto con éste, pueden ser positivos).
- Estadio 2A: Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, negativos para el tumor microscópicamente.
- Estadio 2B: Tumor localizado con escisión macroscópica completa o sin esta; ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes, positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.
- Estadio 3: Tumor irreseccable unilateral, infiltrante más allá de la línea media, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o sin esta; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos regionales contralaterales; o tumor en la línea media con extensión bilateral por infiltración (irreseccable) o por afectación del ganglio linfático. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre esta, o hacia el lado opuesto de la columna vertebral.
- Estadio 4: Todo tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos distantes, huesos, la médula ósea, hígado, piel u otros órganos (con excepción de lo definido para el estadio 4S).

- Estadio 4S: Tumor primario localizado (como se define para el estadio 1, 2A o 2B), con diseminación limitada a la piel, el hígado o la médula ósea (circunscrito a lactantes menores de un año de edad). La afectación medular debe ser mínima (o sea, <10% de células nucleadas totales identificadas como malignas por biopsia de hueso o por aspirado de médula ósea). Una afectación más extensa de la médula ósea se consideraría como enfermedad en estadio IV. Los resultados de la gammagrafía con (MBIG) (en caso de que se efectúe) deben ser negativos para la enfermedad en la médula ósea.

TRATAMIENTO

Las drogas eficaces ensayadas en monoterapia son los alquilantes (Endosan Melfalan) las Antraciclinas (Doxorrubicina), La Vincristina y las Filotoxinas (Eltoposido y el etopósido) Los derivados del platino Cisplatino (CDDP) y Carboplatino (CBDCA).

La posología comentada está adaptada a una prescripción por kilogramo de peso corporal.

Esta posología debe ser reducida aun en los recién nacidos, en las quimioterapias de tipo CADO, VP16/CDDP y VP16/CBDCA x 3 días, con intervalo de quimioterapias es de habitualmente 21 días pero puede extenderse a 24-28 días luego de los ciclos de VP16/CDDP y VP16/CBDCA x 5 días debido a la trombopenia.

QUIMIOTERAPIA DEL NEUROBLASTOMA					
ACRÓNIMO	DROGA	POSOLOGIA	DÍA	VÍA	REMARCAS Y TOXICIDAD
CO	ONCOVIN ENDOXAN	0.05 mg\kg 5 mg\kg	D1 D1 a 5	IVD IV IM PO	Hidratación suficiente
CADO	ONCOVIN ENOXAN ADRIAM	1.5 mg\m2 300 mg\m2 30 mg\m2	D1 y 5 D1 a 5 D4 a 5	IVD IVIMPO IV\24hrs	Aplasia Mucositis
VP16	VEPESIDE	100mg\m2	D1 a 5	IV\1h	Hiperhidratación
CDDP	CYSPLATYL	40 mg\m2	D1 a 5	IV24\hrs	Aplasia plaquetaria
VP16	VEPESIDE	150 mg\m2	D1 a 3	IV\1h	Toxicidad Hematologica minima.
CBDCA 3d	PARAPLATINO	200 mg\m2	D1 a 3	IV\1hr	
VP16	VEPÉSIDE	100 mg\m2	D1 a 5	IV\1hr	Toxicidad plaquetaria
CBDCA 5d	PARAPLATINO	160 mg\m2	D1 a 5	IV 1h	Reservada a los estadios 4

RADIOTERAPIA

El *neuroblastoma* es el tumor abdominal más frecuente en niños, que se origina en la médula adrenal (38%) o en otras localizaciones paraespinales donde existe tejido nervioso simpático. Las dosis iniciales de RT cuando está indicada, varían según las series pero oscilan entre los 12-36 Gy en función del grupo de riesgo y la edad. La reirradiación en el neuroblastoma se considera de forma individualizada y los efectos secundarios más importantes a tener en cuenta son las deformidades en columna por alteración del crecimiento óseo y de la musculatura paravertebral (que se minimizan incluyendo todo el cuerpo vertebral en el volumen de tratamiento) y la toxicidad renal con alteraciones en el aclaramiento de creatinina.¹⁶

CIRUGÍA

La realización del tratamiento quirúrgico en pacientes con neuroblastoma aun tiene variables importantes de hecho inicialmente el estadio y la edad son los determinantes en el pronóstico, motivo por el cual comentaremos varios estudios y series de pacientes en diferentes estadios y con tratamientos quirúrgicos diferentes, de la literatura universal.

En el estudio de La Quaglia con pacientes en estadio IV la probabilidad de progresión local de neuroblastoma fue de 50% en pacientes sin resección comparado con 10% en pacientes con resección total microscópica. El Porcentaje de sobrevivida 50% en pacientes con resección y 11% pacientes no resecados. 4

Adkins y colaboradores en su serie de casos de neuroblastoma de alto riesgo evalúa diferentes tipos de resección quirúrgica encontrando que mejoran la sobrevida con quimioterapia adyuvante en la resección completa y la completa con mínimo residual (<5%). Llegan a la conclusión que la realización de la resección completa no incrementa las complicaciones. 5

Perez, atkinson y cols, encontraron que los niños con estadio I y II de neuroblastoma tienen una sobrevida del 98% solo con cirugía como terapia primaria, ameritando tratamiento suplementario 10% del estadio I y 20% del estadio II.

En el neuroblastoma catalogado en estadio II de alto riesgo se encontró: la expresión del gen *N-MYC*, en niños mayores de 2 años, con una histología desfavorable y con nodos linfáticos positivos motivo por el cual la sobrevida es menor. 6

En el estudio de DeCou concluyen que múltiples factores afectan el resultado de tratamiento y pronóstico de niños con neuroblastoma metastásico.

Una resección parcial o una total macroscópica son factores importantes de sobrevida.

La realización de una resección tardía o una resección temprana no afectan la sobrevida en los pacientes. 7

Castel y colaboradores en su artículo del papel de la cirugía en el neuroblastoma en estadio 4 comenta que la resección es controversial, además de comentar que dentro de las metástasis más comunes, se encuentran a hueso como primera, como segunda a medula ósea y como tercer lugar a nódulos linfáticos.

El resultado final de neuroblastoma de alto riesgo es relacionado a la evolución de metástasis más que a la amplitud de la resección que se realice. 8

Lobato, Queizán, en un estudio en España se realizan en estadio 3 y 4 una resección total o parcial en pacientes con neuroblastoma encontrándose la siguiente sobrevida en estadio 3 con 14 de 17 pacientes y 8 de 23 con estadio 4 con la siguiente variedad se realizó una resección incompleta a 4 pacientes con sobrevida de 7 pacientes con estadio 3. 11

Kaneko y Mayumi, encuentran un excelente pronóstico de neuroblastoma en pacientes detectados antes del año de edad.

Los pacientes con resección parcial, quimioterapia y sin actividad del tumor NO es necesaria la resección completa del tumor. SOLO EN ESTOS CASOS. 9

Kaneko y Ohakawa quienes en esta serie de pacientes comentan que la realización de una cirugía extensa no es tan necesaria en pacientes con neuroblastoma avanzado siempre y cuando se de un tratamiento agresivo con quimioterapia pre y postoperatoria además de agregar radioterapia intraoperatoria al tratamiento. 10

Castel y colaboradores en un estudio realizado en pacientes con neuroblastoma en estadio III decidieron aplicar quimioterapia de inducción con altas dosis de inducción con cisplatino y VM-26 alternando con cursos de ciclofosfamida y daonurrubicina, posteriormente se operaron y los resultados que obtuvo que un 47% tuvo remisión completa, 22% buena respuesta parcial, 19% respuesta parcial y en 9% la enfermedad fue progresiva, por lo tanto la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía son tratamiento que van en conjunto para una adecuada respuesta al tratamiento de neuroblastoma. 18

Elimam, Atra, Faye et al. en su estudio retrospectivo estudiando a pacientes con neuroblastoma con estadio 4s con un media de edad de 4.5 meses, y que fueron tratados con quimioterapia, no se les realizó cirugía ni radioterapia, encontrando como conclusión que el estadio 4S del neuroblastoma es un tumor especial que lleva un pronóstico excelente que presenta una regresión espontánea. 19

En el artículo de Kerdudo y colaboradores encuentran que los niños con neuroblastoma IVS con tumores adrenales bilaterales son de buen pronóstico, pero el tratamiento con hepatomegalia masiva y niños con factores pronóstico desfavorables como son (histología desfavorable y alto número de copias de gen N.myc) no tienen un pronóstico como el otro grupo de pacientes. 20

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- 1-. ¿Cuál es el impacto del tratamiento quirúrgico en neuroblastoma localizado?
- 2-. ¿Cuál es el efecto del tratamiento quirúrgico en el neuroblastoma diseminado?

JUSTIFICACIÓN

El neuroblastoma es uno de los tumores malignos extracraneales mas frecuentes en la edad pediátrica, y la sobrevida de estos pacientes depende de múltiples factores, uno de ellos es el tratamiento y dentro de este el quirúrgico, actualmente controversial en el grado de resección y tipo de cirugía. Por lo anterior realizaremos el presente trabajo.

OBJETIVOS

a) OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar el papel de la cirugía en el tratamiento y la sobrevida del neuroblastoma en sus diferentes estadios. En los pacientes del Hospital Infantil de México.

b) OBJETIVO SECUNDARIO:

Describir la epidemiología del neuroblastoma en los pacientes del Hospital Infantil de México

HIPÓTESIS

En los pacientes con etapas iniciales la resección quirúrgica completa es un factor predictivo positivo. En los pacientes con etapas avanzadas la resección quirúrgica completa mejora la sobrevida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo en donde se obtendrán todos los expedientes de los pacientes desde 1995 al 2005 con neuroblastoma en diferentes estadios.

Se realizará una estadística bivalente comparada (Ji cuadrada) en grupos y en caso de ser significativa se realizará un estudio estadístico multivariado de acuerdo a lo anterior. Al total se realizaran curvas de Kaplan-Meier.

El Diseño es una serie de casos.

El universo a estudiar será todos los pacientes con diagnostico de neuroblastoma en nuestra institución Hospital Infantil de México “Federico Gómez”; en un periodo de 10 años 1995 al 2005.

Dentro de los criterios de eliminación se encuentran todos los registros radiológicos o patológicos completos.

VARIABLES

Generales:

- a-. Nombre (iniciales);
- b-. Registro
- c-. Edad (en meses);
- d-. Fecha de Nacimiento
- e-. Fecha del Diagnostico (por patología)
- f-. Diagnostico (histológico que incluya la clasificación. internacional de neuroblastoma)
- g-. Estadio (según la INSS)

- h-. Tipo de cirugías
- i-. Tipo de quimioterapia
- j-. Radioterapia (dosis)
- k-. Respuesta al tratamiento neoadyuvante
 - a. Sin respuesta
 - b. respuesta parcial
 - c. respuesta completa
 - d. enfermedad estable
 - e. progresión
- l-. Respuesta al final del tratamiento (Fecha).
- m-. Fecha de vigilancia. (en conjunto por oncología y cirugía)
- n-. Fecha de última consulta. (la registrada en expediente o de defunción)
- o-. Estado actual y tiempo después del Diagnóstico.

INDEPENDIENTE:

Grado de resección quirúrgica

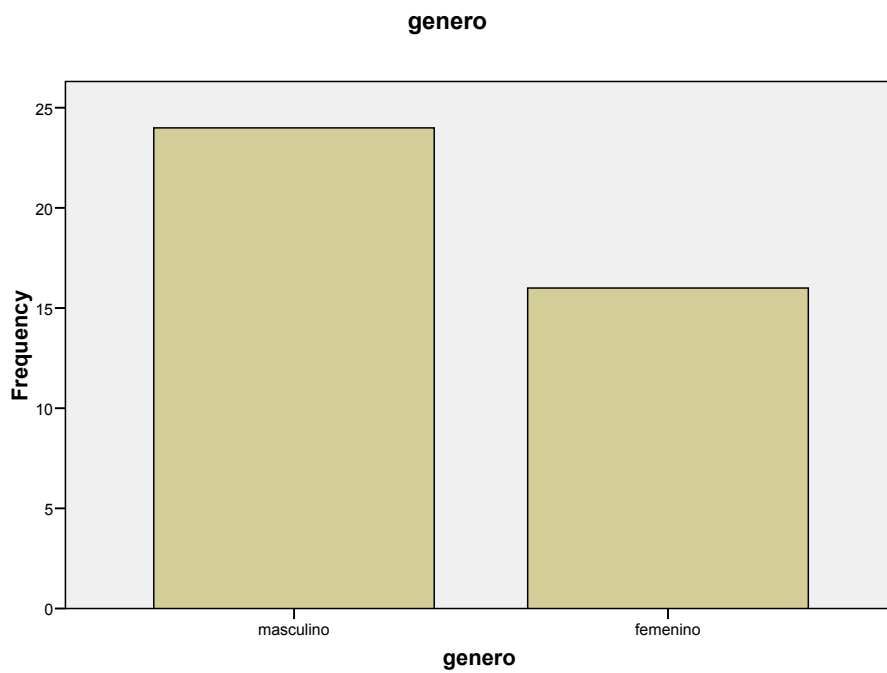
DEPENDIENTE:

Grado de respuesta al tratamiento.

VARIABLES MODIFICADORAS DE EFECTO:

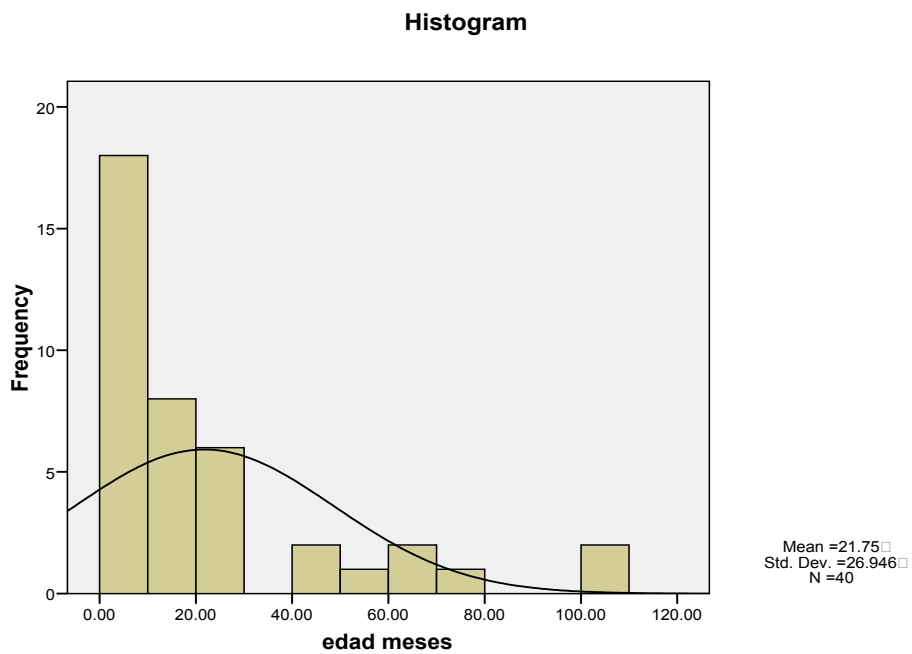
- a-. Estadio clínico.
- b-. Tipo de neuroblastoma.
- c-. Tipo de tratamiento neoadyuvante.

RESULTADOS



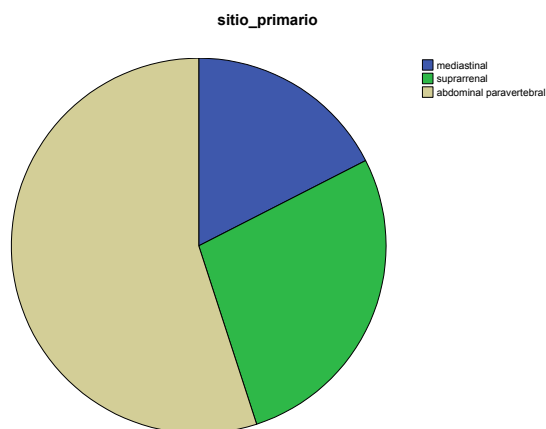
GÉNERO		
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
MASCULINO	24	60
FEMENINO	16	40
TOTAL	40	100

La frecuencia en porcentaje de pacientes en cuanto a género fue ligeramente mas frecuente en hombres que en mujeres aproximadamente 1.3 a 1 respectivamente.



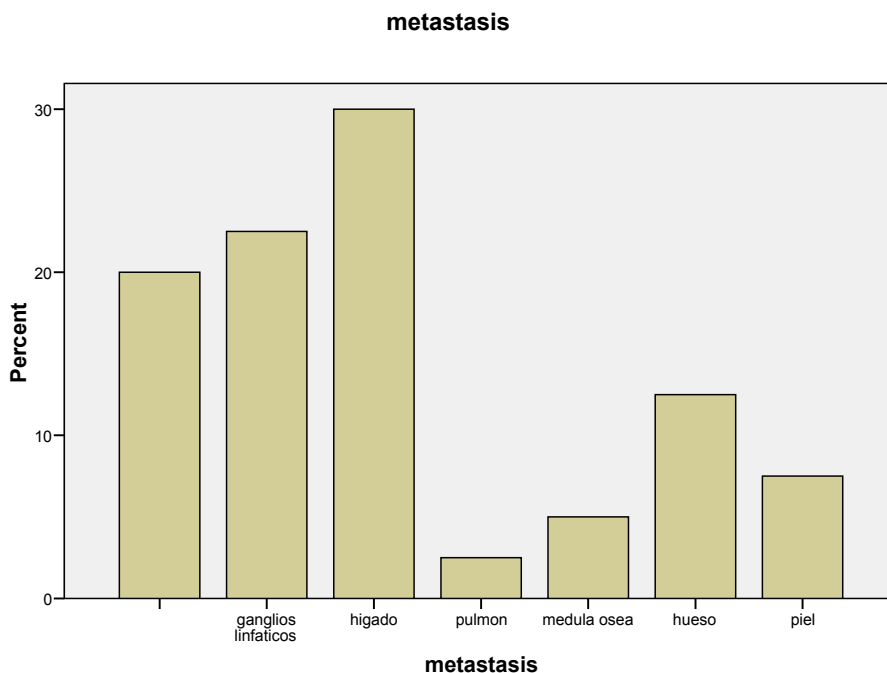
La edad más frecuente en menores de 2 años, con un media en la edad de 21 meses al diagnóstico de la enfermedad.

En nuestros resultados encontramos 2 pacientes con 8 y 9 años de edad al diagnóstico de neuroblastoma, el de 9 años fallece y el de 8 años con vida.



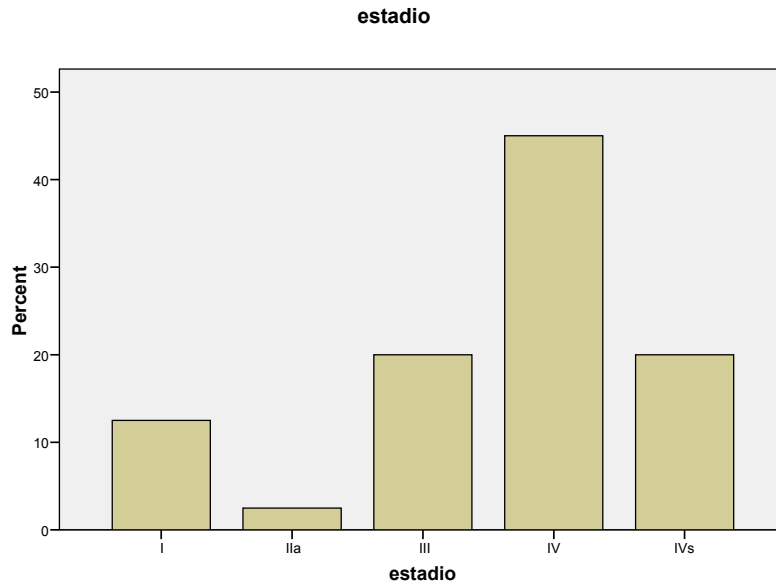
SITIO PRIMARIO		
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
MEDIASTINAL	7	17.5
SUPRARRENAL	11	27.5
ABDOMINO-PARAVERTEBTAL	22	55
TOTAL	40	100

El sitio más frecuente encontrado en nuestra población fue el abdomino-paravertebral en más de la mitad de nuestra población estudiada con el 55%, en segundo sitio primario es el suprarrenal con un porcentaje de 27.5%, finalmente el mediastinal con un porcentaje de 17.5%.



METASTASIS		
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
SIN METS	8	20
GANGLIO LINFATICOS	9	22.5
HIGADO	12	30
PULMON	1	2.5
MEDULA OSEA	2	5
HUESO	5	12.5
PIEL	3	7.5
TOTAL	40	100

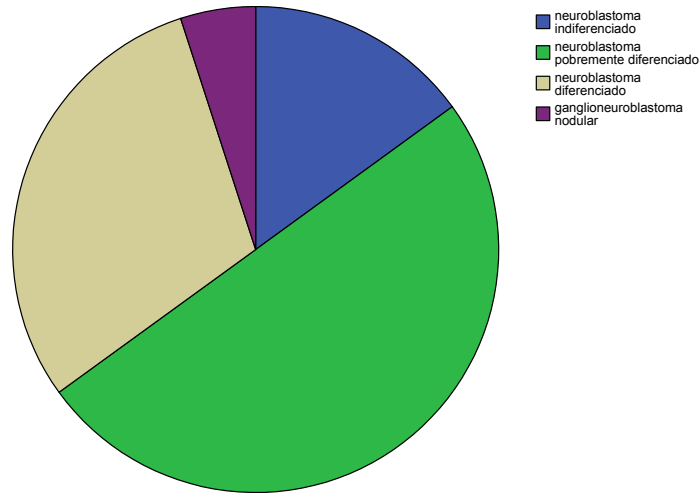
Los sitios de metástasis encontrados en nuestros pacientes, a hígado el mas frecuente con 30%, continuamos con los ganglio linfáticos con un 22.5%, en un tercer lugar los pacientes que no se encontraron con metástasis, en 4to lugar hueso con un 12.5%, en 5to lugar piel, en 6to lugar medula ósea, y finalmente en pulmón.



ESTADIO		
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
I	5	12.5
IIa	1	2.5
III	8	20
IV	18	45
IVs	8	20
TOTAL	40	100

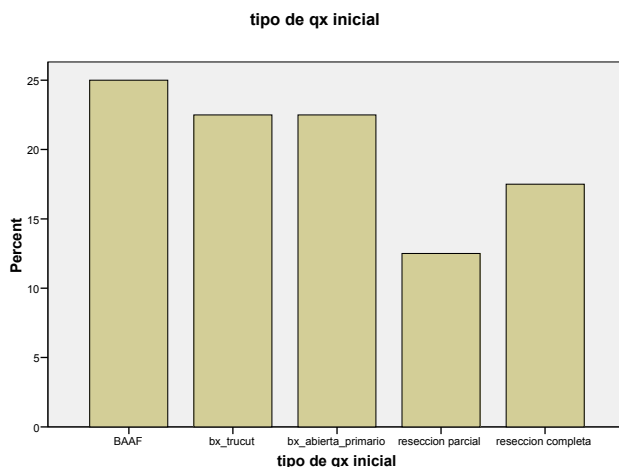
En primer lugar de frecuencia de los estadios se encuentra el estadio IV, siguiendo en frecuencia los estadios III y IVs, continuamos con el estadio I y finalmente el estadio IIa.

histologia



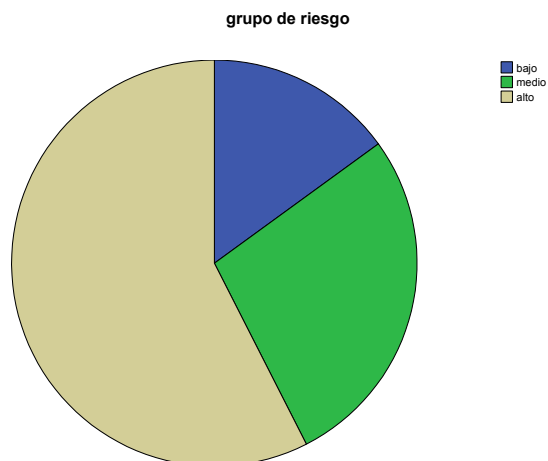
HISTOLOGIA		
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
NEUROBLASTOMA INDIFERENCIADO	6	15
NEUROBLASTOMA POBREMENTE DIFERENCIADO	20	50
NEUROBLASTOMA DIFERENCIADO	12	30
GANGLIONEUROBLASTOMA NODULAR	2	5
TOTAL	40	100

La histología; en nuestra población estudiada encontramos que el neuroblastoma pobremente diferenciado es el mas frecuente con un 50%, siguiendo el diferenciado con un 30% y finalmente el indiferenciado con un 15% con el ganglioneuroblastoma nodular con un 5%.



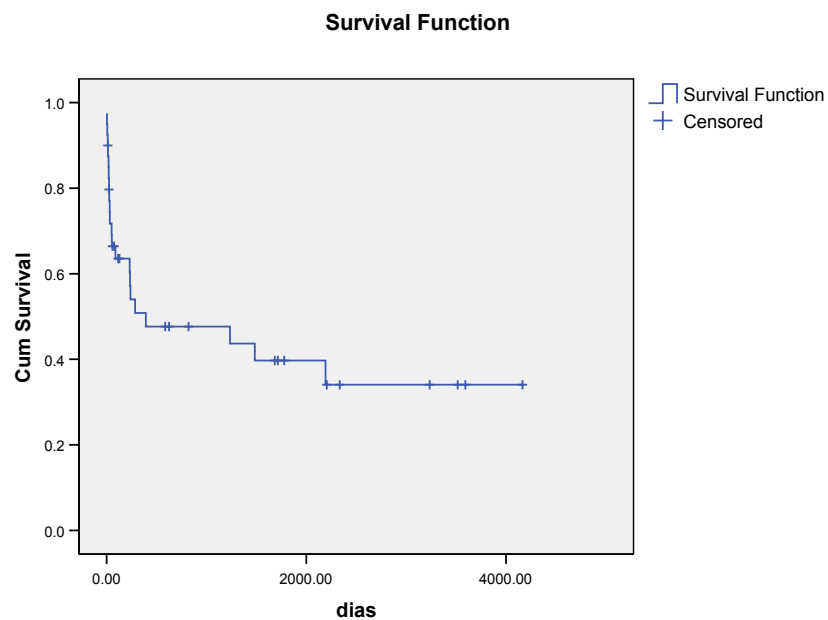
TIPO DE CIRUGÍA INICIAL		
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
BAAF	10	25
BIOPSIA POR TRUCUT	9	22.5
BIOPSIA A CIELO ABIERTO	9	22.5
RESECCION PARCIAL	5	12.5
RESECCION COMPLETA	7	17.5
TOTAL	40	100

La cirugía inicial que nos interesa para el neuroblastoma que se realizó en nuestra población fue en primer lugar la biopsia por aguja fina (BAAF) siguiendo la biopsia por trucut y biopsia a cielo abierto con un 22.5%, la resección completa se realizó con un 17.5% y la resección parcial con un 12.5%.

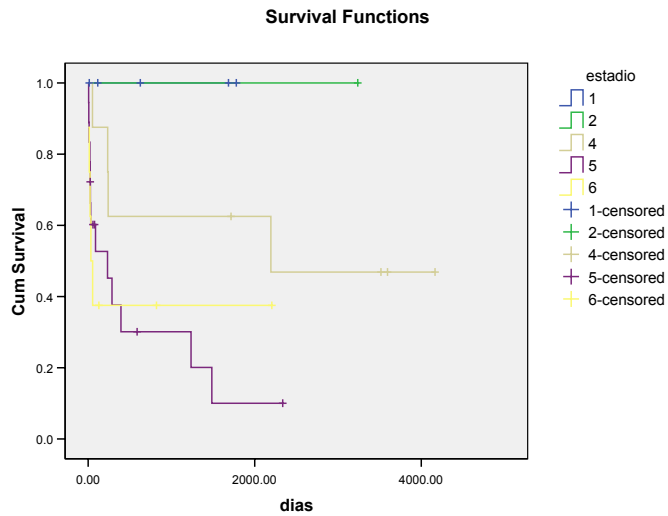


GRUPO DE RIESGO		
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
BAJO	6	15
MEDIO	11	27.5
ALTO	23	57.5
TOTAL	40	100

Los grupos de riesgo, en cuanto a frecuencia se encuentra el de alto riesgo con un 57.5% el de riesgo medio con un 27.5% y finalmente con 15%.



En la siguiente grafica de Kaplan Meyer; La tasa de sobrevivida de los pacientes desde el diagnostico a la muerte o a la ultima fecha de visita presentan una media de 393 días aproximadamente.

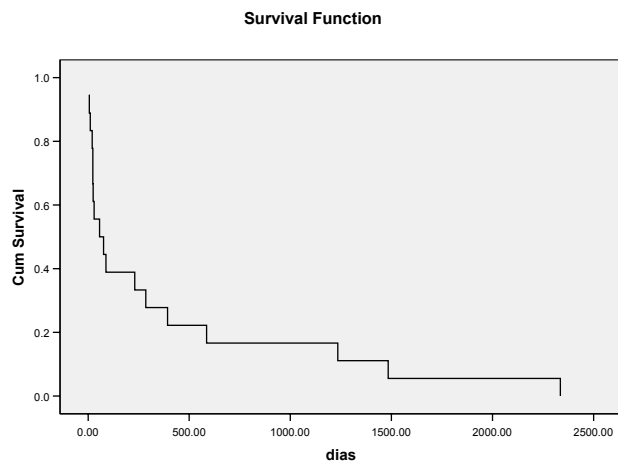


Estadios:

Siendo: 1=I; 2=IIa; 4=III; 5=IV; 6= IVs.

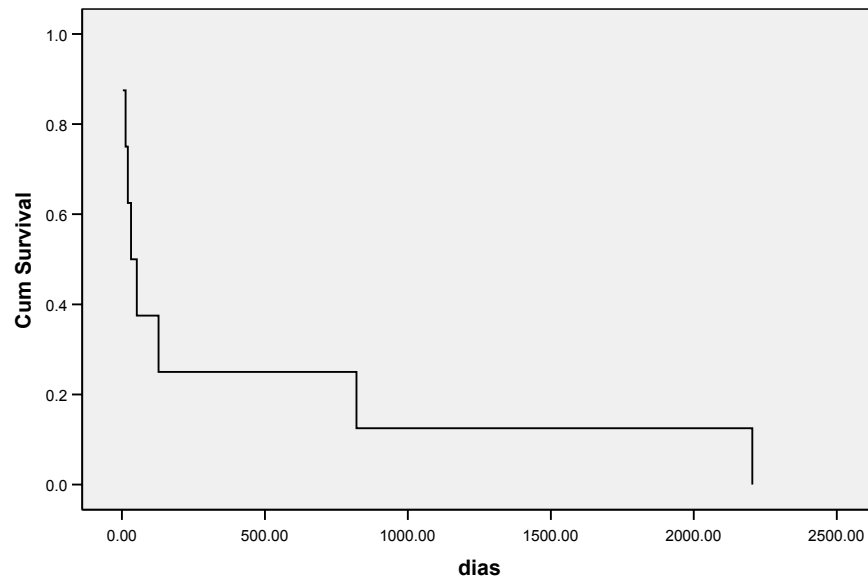
La sobrevida por estadios I y II encontramos una sobrevida al 100% en cuanto al estadio III encontramos desde un 50 a un 80% de sobrevida, en el estadio IV es donde encontramos un porcentaje de sobrevida desde un 5 a un 60 por ciento.

El estadio IVs lo encontramos con un porcentaje de sobrevida desde un 38 a un 100%.



La tasa de sobrevida al final del periodo en estadio IV mejoró con la realización de la resección realizada.

Survival Function



La tasa al final del periodo mejora, con el estadio IVs que no tiene infiltración a hígado, por lo tanto la tasa de mortalidad es mayor en pacientes con estadio IVs que presenta infiltración a dicho órgano.

CONCLUSIONES

- En cuanto al género encontramos más frecuencia de neuroblastoma en hombres que en mujeres aproximadamente 1.3 a 1 respectivamente.

Siendo que en la literatura expresa más frecuente en hombres que en mujeres.

- La edad es un factor pronóstico muy importante para los pacientes con neuroblastoma por lo que en nuestro estudio encontramos una mediana de 12,5 meses lo que nos indica menores de un año que presentan neuroblastoma esto se confirma con lo expresado en la literatura que es el tumor sólido mas frecuente en la primera infancia en menores de 5 años.

- El sitio primario de neuroblastoma en nuestra población; encontramos el abdominal como primer lugar, el suprarrenal como segundo y el mediastinal como tercer lugar; en frecuencia en cuanto a la correlación de la literatura se encuentra con mayor frecuencia el suprarrenal y posteriormente abdominal.

La frecuencia en nuestro hospital se encuentra invertida entre los 2 primeros lugares en frecuencia del sitio primario.

- Los sitios de metástasis mas frecuentes del neuroblastoma en la población estudiada del Hospital Infantil de México Federico Gómez, encontramos en primer lugar a hígado lo que se correlaciona con la literatura ya que el neuroblastoma es un tumor silente de tan amplio comportamiento que puede tender a la regresión, o la más extrema malignidad.

El siguiente sitio de metástasis del neuroblastoma son los ganglios linfáticos a distancia, continuando a sitios muy agresivos como hueso, piel, medula ósea y pulmón ya que sitios como hueso, médula ósea y pulmón al encontrarse infiltrados por este tumor son mortales para el paciente que lo presenta.

Hay una metástasis de características especiales que se encuentra en el estadio IVs y al tratamiento presenta una sobrevida importante, siempre y cuando no se encuentre con infiltración a hígado; ya que al presentarse es tan mortal como un estadio IV.

Un porcentaje muy importante son aquellos que no tienen metástasis y que corresponden a estadios tempranos con un excelente pronóstico de sobrevida.

- El estadio engloba el grado de infiltración de neuroblastoma y sitios de metástasis, así pues el estadio más frecuente en nuestra población es el IV como en la literatura no hay gran modificación de este, se sabe que la sobrevida es muy baja con este estadio ya que el neuroblastoma es un tumor que infiltra de forma rápida y agresivamente, encontramos 2 estadios con misma frecuencia el III y el IVs con diferente pronóstico y sobrevida dependiendo de sitio de metástasis y agresión de estadio.

Los estadios I y IIa con menos frecuencia pero con más alta sobrevida para el neuroblastoma, ya que estos presentan curación total.

- La histología; un factor pronóstico importante en el neuroblastoma, en nuestra población estudiada encontramos que el neuroblastoma pobremente diferenciado es el más frecuente, siguiendo el diferenciado el cual se agrega a factor de buen pronóstico, y el indiferenciado con el ganglioneuroblastoma nodular en menor porcentaje los cuales son de histología desfavorable al igual que el de mayor frecuencia en nuestra población: neuroblastoma pobremente diferenciado.

- La cirugía inicial que nos interesa para el neuroblastoma es la realización de la resección parcial y la resección completa ya que estas juegan un papel importante en la sobrevida de los pacientes en estadios avanzados o en estadios tempranos que pueden llegar a la curación total con solo la realización de la cirugía, como tratamiento. O presentando una sobrevida importante en los estadios III, IV y IVs.

- Los grupos de riesgo, en cuanto a frecuencia se encuentra el de alto riesgo siguiendo el de riesgo medio y finalmente con el de riesgo bajo. Los cuales para pronóstico y sobrevida del paciente son importantes, en nuestra población estudiada encontramos un alto porcentaje de los pacientes con riesgo alto.
- La sobrevida de pacientes con estadio IV a quien se les realiza resección de tumor total o parcial presentan una sobrevida mayor que los pacientes a quienes no se les realiza tratamiento quirúrgico.
- La sobrevida en el estadio IVs que no tiene infiltración a Hígado y/o que presenta una infiltración a piel o Medula Ósea presenta un sobrevida tan alta como un estadio I o IIa.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-. Michan J. Quintana E. Calle D. The Neuroblastoms *Oncology* 1998 Vol 8(3) 284-293.
- 2-. Rev. Ped. Elec. 2005, Vol 2, N° 2.
- 3-. La Quaglia MP; Surgical management of neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg.* 2001 Aug; 10(3):132-9.
- 4-. La Quaglia MP; Kushner BH; Su W; et al; The Impact of Gross total resection on local control and survival in high-risk Neuroblastoma *Journal of pediatric surgery, Vol 39, No 3(March), 2004;pp 412-41.*
- 5-. Adkins E.; Sawin R.; Gerbing B. London W.; Efficacy of complete resection for High-risk neuroblastoma: A Children's cancer group study. *Journal of Pediatric surgery, vol 39, No 6, (June), 2004: pp 931-936.*
- 6-. Perez C.; Matthay A.; Atkinson J.; et al; Biologic Variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: A children's cancer group study. *Journal of clinical oncology, vol 18(1), January 2000: pp 18-2.*
- 7-. DeCou JM.; Bowman CL.; Rao BN.; Santana MV.; et al.; Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *Journal of Pediatric surgery, vol 30, No 7, (july), 1995: pp 937-941.*
- 8-. Castel V.; Tovar E.; Cuadros J.; et al. The role of surgery in stage IV Neuroblastoma *Journal of Pediatric surgery, vol 37, No 11, (November), 2002: pp 1574-1578.*

- 9-. Kaneko M.; Mayumi I.; Ikebukuro K.; Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *Journal of Pediatric surgery*, vol 33, No 11, (November), 1998: pp 1690-1694
- 10-. Kaneko M.; Ohakawa H.; Iwakawa M.;Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *Journal of Pediatric surgery*, vol 32, No 11, (November), 1997: pp 1616-1619.
- 11-. Lobato R, Queizan A, Martinez L, Diaz M, Gamez M, Tovar JA. Impact of complete resection on survival of patients with large neuroblastoma *Cir Pediatr. Jan;13:(1) 2000*14-5.
- 12-. Cooper R, Khakoo Y, Matthay KK, et al. Opsoclonus-myooclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features-a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 36 (6): 2001; 623-9,
- 13-. Audrey E. Evans, Giulio J. D'Angio Age at Diagnosis and Prognosis in Children With Neuroblastoma *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 27 (September 20), 2005: pp. 6443-6444.
- 14-. Shimada H.; Ambros MI.; Dhener LP.; Hata J.; Joshi VV.; Roald B.; Stram DO.; et al The international Neuroblastoma pathology classification (the shimada system) *Cancer* 86 (2): 1999: 364-372.
- 15-. Shoko G.; Shunsuke U.; Gerbing RB.; Stram DO.; Brodeur GM.; et al Histopatology (International Neuroblastoma pathology Classification) and MYCN Status in patients with Peripheral Neuroblastic Tumors, *Cancer*, 92 (10): 2001: 2699-2708.

16. I. Zapata; R. Magallón, ET AL, Radioterapia paliativa en niños: presentación de un caso clínico y recuerdo de sus indicaciones, *Oncología (Barc.)* 27:2 Madrid feb. 2004
17. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, et al International Neuroblastoma Pathology Classification for Prognostic Evaluation of Patients with Peripheral Neuroblastic Tumors, *Cancer November* 92: (9) 2451-2460 p.p.
18. Castel V, Badal MD, Bezanilla JL, et al. Treatment of stage III neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy: a report from the Neuroblastoma Group of the Spanish Society of Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol.* 1995 Jan;24(1):29-35.
19. Elimam NA, Atra AA, Fayeaa NY, Al-Asaad TG, Khattab TM, Al-Sulami GA, Felimban SK; Stage 4S neuroblastoma, a disseminated tumor with excellent outcome; *Saudi Med J.* 2006 Nov; 27(11):1734-6.
20. Kerdudo C, Corradini N, Michon J, Leverger G; 4S neuroblastoma with bilateral adrenal tumors; *Arch Pediatr.* 2004 Dec;11(12):1450-6
21. Fajardo CA, Mejía AM, Juárez OS, Rondón ME, Martínez GC. El cáncer, un problema de salud que se incrementa en el niño. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:721-741.
22. Fajardo JA, Mendoza SH, Valdéz ME, Mejía AM. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del DF. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1996;53:57-66.