



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**  
**FEDERICO GÓMEZ**

**TOPOTECÁN COMO ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA EN TUMORES  
 SÓLIDOS REFRACTARIOS O RECIDIVANTES, EXPERIENCIA DEL  
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A**

**DRA. ALEJANDRA PEREZ SERRANO**



**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS**



**Febrero de 2015**



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.

---

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



---

DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA

*A mis padres, por las lecciones de vida, por su ejemplo, por su apoyo infinito, por su comprensión, por su paciencia, por todos los sacrificios, por no soltar mi mano... Llegamos al final de este camino.*

*A mi asesor, Dr. Luis Enrique Juárez Villegas, por el tiempo invertido, por el conocimiento compartido, por el interés mostrado en este trabajo.*

## INDICE

<i>I.</i>	<i>INTRODUCCION</i> .....	1
<i>II.</i>	<i>MARCO TEORICO</i> .....	4
<i>III.</i>	<i>ANTECEDENTES</i> .....	10
<i>IV.</i>	<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i> .....	12
<i>V.</i>	<i>PREGUNTA DE INVESTIGACION</i> .....	14
<i>VI.</i>	<i>JUSTIFICACION</i> .....	15
<i>VII.</i>	<i>OBJETIVOS</i> .....	16
<i>VIII.</i>	<i>MÉTODOS</i> .....	17
<i>IX.</i>	<i>PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO</i> .....	18
<i>X.</i>	<i>DESCRIPCION DE VARIABLES</i> .....	19
<i>XI.</i>	<i>RESULTADOS</i> .....	22
<i>XII.</i>	<i>DISCUSIÓN</i> .....	24
<i>XIII.</i>	<i>CONCLUSIÓN</i> .....	25
<i>XIV.</i>	<i>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</i> .....	26
<i>XV.</i>	<i>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</i> .....	27
<i>XVI.</i>	<i>LIMITACION DEL ESTUDIO</i> .....	29
<i>XVII.</i>	<i>ANEXOS</i> .....	30

## **I. INTRODUCCION**

El cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial, con aproximadamente 90,000 muertes por año en este grupo etáreo. La Organización Mundial de la Salud en su reporte de cáncer de 2008, indica que para la población infantil Europa, Norte América, y otras regiones desarrolladas las tasas de incidencia están alrededor de 140 por millón de habitantes. <sup>1</sup>

Cada año, más de 160,000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados, en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren. <sup>2, 3, 4</sup>

En la región de las Américas, se diagnostican más de 27,000 casos de cáncer en niños menores de 14 años y se estiman unas 10,000 muertes a causa de esta enfermedad. La mayoría de los casos de cáncer infantil (65%) se producen en América Latina y el Caribe donde se diagnostican 17500 nuevos casos cada año y se registran más de 8.000 muertes a causa de esta enfermedad. <sup>5</sup>

México no es la excepción, y aproximadamente cada año 7,000 niños adquieren la enfermedad, dichos casos incidentes, sumados a los prevalentes, hacen que anualmente cerca de 18,000 niños y adolescentes requieran atención oncológica. <sup>5</sup>

La clasificación de las neoplasias en los niños se basa en el aspecto histológico y no en la región topográfica donde se desarrolla la neoplasia, de esta manera, tenemos que las neoplasias en niños se dividen en 12 grandes grupos: I) leucemias; II) linfomas y otras neoplasias reticuloendoteliales; III) tumores del sistema nervioso central; IV) tumores del sistema nervioso simpático; V) retinoblastoma; VI) tumores renales; VII) tumores hepáticos; VIII) tumores óseos; IX) tumores de los tejidos blandos; X) tumores de células germinales, trofoblásticas y otras células gonadales; XI) carcinomas y otras neoplasias epiteliales malignas, y XII) otras neoplasias malignas inespecíficas. <sup>6</sup>

Las leucemias y los tumores del sistema nervioso central son los tipos de cáncer más frecuentes en la infancia. Las leucemias representan entorno a un tercio de los casos, siendo la leucemia linfoblástica aguda el tipo más frecuente. Los tumores cerebrales, de

los que destacan los gliomas y los meduloblastomas, son el siguiente grupo de tumores más frecuentes, mientras que otros tumores sólidos como los neuroblastomas, el tumor de Wilms y sarcomas como el rhabdomyosarcoma o el osteosarcoma, resultan menos habituales.<sup>7</sup>

En México, de acuerdo con el registro de cáncer en niños y adolescentes (RCNA), en el periodo comprendido de 2005-2010, los primeros tres lugares, según el tipo histológico del tumor, lo ocupan: leucemias (30%), linfomas y neoplasias reticuloendoteliales (17.1%) y tumores del sistema nervioso central (11.9%).<sup>8</sup>

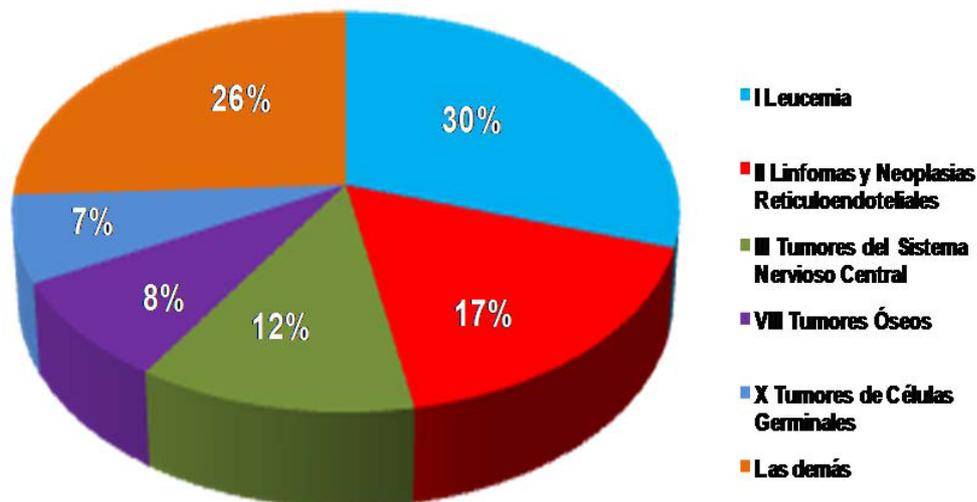
**Casos de cáncer en menores de 20 años, según el tipo histológico del tumor. Unidades Médicas Acreditadas. Secretaría de Salud, 2005-2010**

Tipo histológico*	Casos	%
I. Leucemia	691	30.0
II. Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	394	17.1
III. Tumores del Sistema Nervioso Central	274	11.9
IV. Tumores del Sistema Nervioso Simpático	79	3.4
V. Retinoblastoma	93	4.0
VI. Tumores renales	137	5.9
VII. Tumores hepáticos	40	1.7
VIII. Tumores óseos	189	8.2
IX. Sarcomas de tejidos blandos	158	6.9
X. Tumores de células germinales	161	7.0
XI. Carcinomas y otras neoplasias epiteliales	26	1.1
XII. Neoplasias inespecíficas	61	2.6
<b>Subtotal</b>	<b>2,303</b>	<b>100.0</b>
S/D	1,266	35.5
<b>Total</b>	<b>3,569</b>	<b>100.0</b>

Fuente: CENAVECE/DGAE/RCNA, 2005-2010

\*Según Clasificación Internacional de Cáncer en la Niñez

## Porcentaje de casos de cáncer en menores de 20 años, según el tipo histológico de tumor. Unidades Médicas Acreditadas. Secretaría de Salud, 2005-2010



De acuerdo con los datos de RCNA, se tiene actualmente un porcentaje de remisión del 57.3%, para mortalidad corresponde el 28% y para abandono el 7.5%. El mayor porcentaje de remisiones se observa en las neoplasias hematológicas, en tanto que casi el 60% de las defunciones corresponde a tumores sólidos. Proporción similar se observa en las recaídas.<sup>8</sup>

En cuanto a las consideraciones terapéuticas tenemos que la respuesta del tumor a la quimioterapia y a la radioterapia es mejor que en los tumores del adulto, ya que son tejidos más sensibles a estos tratamientos y, por lo tanto, la supervivencia también es mayor.

## II. MARCO TEORICO

Los progresos obtenidos a lo largo de las últimas décadas en el tratamiento y la curación de las enfermedades malignas del niño y del adolescente constituyen uno de los capítulos más satisfactorios de la terapéutica médica.

El cáncer es una enfermedad poco frecuente durante la infancia. Su incidencia varía considerablemente según la edad, el sexo, la raza y la localización geográfica.

Aproximadamente, un tercio de los tumores corresponden a leucemias y el resto, cerca del 60%, a tumores sólidos<sup>8</sup>.

Los tumores del sistema nervioso central ocupan, tras las leucemias, el segundo lugar en frecuencia entre los procesos malignos de la infancia. La incidencia va disminuyendo con la edad. Biológica e histológicamente son un grupo heterogéneo de lesiones que varían desde un grado bajo de malignidad, curables con medidas quirúrgicas locales, hasta altos grados de malignidad, con frecuentes diseminaciones por el neuroeje, a menudo con pronóstico fatal, a pesar de la aplicación de todo tipo de medidas terapéuticas. Histológicamente se dividen en tumores gliales (astrocitomas y ependimomas) y tumores no gliales (meduloblastoma y otros neuroectodérmicos primitivos); existen formas mixtas que combinan elementos neuronales y gliales (ganglioglioma) y una miscelánea compleja que engloba entidades menos frecuentes en la infancia (craneofaringioma, meningioma, tumores germinales o tumores del plexo coroideo).<sup>9</sup>

El neuroblastoma constituye el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia. Se origina a partir de las células de la médula suprarrenal o de ganglios paraespinales del sistema nervioso simpático y característicamente induce una elevación de catecolaminas detectable en orina. La localización más frecuente del tumor primario es el abdomen. Un 70% de los casos tienen metástasis al momento del diagnóstico.<sup>9</sup> A pesar de su excelente pronóstico cuando se diagnostica oportunamente, el comportamiento agresivo del neuroblastoma en etapas avanzadas resulta en un pobre pronóstico, a pesar del uso de múltiples terapias. Su incidencia varía en las diferentes regiones del mundo, con una mayor prevalencia en países desarrollados, donde se presenta en 1/7000 niños.<sup>10</sup> La edad de presentación más común es a los 18 meses, sin predominio de género. El neuroblastoma es más común en niños menores de 4 años (85%), disminuyendo a 8% a los 9 años y a 1.5% después de los 15 años.<sup>11</sup>

El tumor de Wilms (nefroblastoma) es el tumor renal más frecuente en la infancia y constituye un 6 al 10% de los tumores sólidos malignos del niño. Es un tumor característico de la edad pediátrica y un 70% se diagnostica antes de los 4 años de edad. Típicamente se presenta entre 1-5 años de edad y al igual que el neuroblastoma no presenta una predilección por género. Noventa y cinco por ciento de los casos son unilaterales y aproximadamente 10% se asocia con síndromes, incluyendo síndrome de WAGR, Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash y hemihipertrofia. Con los tratamientos actuales, más de un 90% sobrevive a la enfermedad. Su frecuencia y distribución etaria y por sexo son constantes en el ser humano. Debe tenerse especial cuidado con las formas de mal pronóstico (histología desfavorable/estadios avanzados).<sup>12</sup>

Los tumores hepáticos primarios son raros, comprenden menos del 2% de todos los tumores de la infancia. El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más común en la infancia temprana, con una incidencia de 1/1,000,000 casos por año en niños menores de 15 años.<sup>13</sup> Con una relación hombre: mujer de 1.7:1 hasta los 5 años de edad. Muchos casos de hepatoblastoma ocurren en menores de 2 años con una media al diagnóstico de 18 meses. Así mismo suelen afectar predominantemente el lóbulo derecho y el sitio de metástasis más común es el pulmón.<sup>14</sup> La mayoría de los tumores hepáticos son malignos (el 70%; un 50% hepatoblastomas, un 40% carcinomas hepatocelulares y un 10% sarcomas indiferenciados), con una supervivencia media para el hepatoblastoma y el carcinoma hepatocelular de 70 y 25% respectivamente.<sup>9</sup>

El rabdomiosarcomas es un tumor maligno de origen musculoesquelético. Constituye aproximadamente el 5% de los tumores en pacientes pediátricos y más del 50% de los sarcomas de tejidos blandos diagnosticados en niños.<sup>15</sup> Existen 4 localizaciones anatómicas de la enfermedad típicas: cabeza y cuello (35-40%), tracto genitourinario (20%), extremidades (15-20%) y tronco (10-15%).<sup>9</sup> El pronóstico está condicionado por el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, sin embargo tiene una tasa de supervivencia a 5 años mayor al 60%.<sup>12</sup>

Los tumores óseos representan el 5.6% de los tumores malignos pediátricos. Los más frecuentes son el osteosarcoma (60%) y el sarcoma de Ewing (30%). El osteosarcoma se desarrolla en las primeras 2 décadas de la vida y predomina en varones. La localización primaria habitual son las metáfisis de huesos largos. El sarcoma de Ewing tiene predilección por la segunda década de la vida; generalmente se desarrolla en

diáfisis de huesos largos, aunque en un 50% de los casos afecta huesos planos (pelvis, costillas).<sup>9</sup>

Los tumores de células germinales constituyen el 2% de las enfermedades malignas de la infancia. Se localizan tanto en la zona gonadal como en una variedad de localizaciones extragonadales. Histologicamente se reconocen 5 tipos diferentes y con frecuencia son lesiones mixtas. Los factores pronósticos más importantes son el estadio tumoral en el momento del diagnóstico (un 90% en los localizados frente a un 20% en los metastásicos; supervivencia mayor de 5 años) y el subtipo histológico. Los de mejor pronóstico son los germinomas (90%) y los de peor el coriocarcinoma (25%).<sup>9</sup>

El tratamiento antitumoral se elige de acuerdo al tipo histológico y al estadio del tumor. Las opciones de tratamiento pueden incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia u otros tipos de tratamiento. En algunos casos, se utiliza más de una de las opciones terapéuticas.

La eficacia del tratamiento antitumoral se mide en función del aumento de la tasa de curaciones, de la supervivencia y de la mejoría de la calidad de vida de los pacientes. La valoración de respuesta consiste en evaluar el efecto de los tratamientos recibidos sobre la historia natural de la enfermedad.

De manera indirecta podemos relacionar la mejoría de los síntomas relacionados con el cáncer con la reducción del tamaño tumoral, pero ésta es una valoración subjetiva e imprecisa. Para poder hacer una correcta valoración de la respuesta es necesario disponer de criterios estrictos y universales. El criterio que se utiliza generalmente es la reducción de tamaño de la masa tumoral. En términos generales, podemos afirmar que existe una mayor posibilidad de curación en aquellos pacientes en los que se obtiene la desaparición completa del tumor.

La RAE define respuesta como “efecto que se pretende conseguir con una acción”.<sup>16</sup>. En el ámbito de la Oncología se trata de medir la respuesta a los tratamientos con biomarcadores de imagen y así, mantener un tratamiento o suspenderlo para evitar la toxicidad de los mismos y gastos innecesarios.

Con el objeto de simplificar y estandarizar el proceso de valoración de la respuesta, actualmente se utilizan los **Criterios RECIST** (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

A finales de los 90, la OMS unifica la valoración de la respuesta y de la recidiva, el intervalo libre de enfermedad, y establece una graduación de la toxicidad del tratamiento. En el año 2000 aparecen los criterios RECIST como modificación de los criterios de la OMS, actualizados en 2009 a la versión 1.1,<sup>17</sup> que incluye la resonancia magnética (RM) y la PET con <sup>18</sup>F-FDG como modalidades de imagen aceptadas para valorar la respuesta.

Modificaciones importantes que la actualización 1.1 aporta son la reducción del número de lesiones diana (máximo de 5, solo 2 por órgano); el límite de 5 mm, por debajo del cual las lesiones no se consideran medibles; la inclusión de las adenopatías como lesiones diana cuando su eje corto sea mayor de 15 mm; y la mención especial a las lesiones óseas, a las lesiones quísticas y a las lesiones previamente irradiadas. El rastreo óseo, la PET o las radiografías no son adecuados para medir las lesiones óseas, aunque pueden ser útiles para confirmarlas o determinar su desaparición. Las metástasis líticas o mixtas líticas-blásticas son medibles cuando el componente de partes blandas cumpla criterios de lesión medible. Las blásticas no son medibles. Las lesiones quísticas con criterios radiológicos de quiste simple no son medibles porque no se consideran malignas. Las que correspondan a metástasis quísticas pueden considerarse medibles si cumplen los criterios de lesión medible. No obstante, cuando existan otras lesiones no quísticas serán estas las seleccionadas como lesiones diana. RECIST no contempla los cambios de densidad (TC) o de intensidad de señal (RM) durante el seguimiento. Las lesiones localizadas en áreas previamente irradiadas o sometidas a cualquier terapia locorregional, deben considerarse lesiones no medibles, a menos que se demuestre su progresión.<sup>18</sup>

De acuerdo con lo anterior obtenemos las siguientes definiciones:

Se considera respuesta completa (RC) cuando desaparecen la enfermedad medible y la evaluable, sin que aparezcan nuevas lesiones, con ausencia de síntomas y normalización de marcadores, durante al menos 4 semanas.

Hablamos de respuesta parcial (RP) cuando se reduce al menos un 30% la suma de los diámetros de las lesiones diana.

Hay progresión de la enfermedad (PE) cuando aumenta el 20%, se produce un incremento absoluto de al menos 5 mm en la suma de los diámetros de las lesiones diana, o aparecen nuevas metástasis o progresan las lesiones no diana.

La enfermedad estable (EE) significa que no hay suficiente reducción o suficiente incremento para considerarla RP o PE, respectivamente.

Se define como respuesta global (RG) a la mejor respuesta después de iniciado el tratamiento antes de que recidive o progrese la enfermedad.<sup>18</sup>

**Tabla 2** Criterios de respuesta OMS, RECIST, EORTC-PET, PERCIST 1.0

Tipos	OMS	RECIST 1.1	EORTC-PET	PERCIST 1.0	Choi
RC	Desaparición de todas las lesiones	Desaparición de todas las lesiones y gánglios patológicos	Ausencia de captación <sup>18</sup> F-FDG, indistinguible del tejido circundante	Desaparición completa de captación de <sup>18</sup> F-FDG en lesiones diana medibles con actividad menor a la hepática e indistinguible del fondo vascular	Desaparición de todas las lesiones. Sin nuevas lesiones
RP	>50% disminución de la suma de las áreas	≥ 30% de la suma de los diámetros máximos	Disminución del 15-25% de SUV después de un ciclo y más del 25% después de más ciclos	Disminución al menos del 30% del SUV máximo de las lesiones diana medibles	Disminución del tamaño ≥10% o disminución de la densidad ≥15% de Unidades Hounsfield. Sin nuevas lesiones. Ausencia de progresión de la enfermedad no mensurable
EE	No respuesta parcial ni progresión	No respuesta parcial ni progresión	Incremento de < 25% o disminución de < 15% del SUV, sin incremento de la extensión de la captación.	Ni respuesta metabólica completa ni respuesta metabólica parcial ni progresión metabólica	No cumple criterios de RC, RP o PE.  No hay deterioro sintomático atribuible a progresión tumoral
PE	≥ 25% de aumento de la suma de las áreas o aparición de una nueva	≥20% incremento de la suma de los diámetros y ≥ 5 mm de incremento absoluto en la suma de diámetros	Aumento del SUV > 25%.  Aumento > 20% de la extensión de la captación. Nuevas captaciones	Aumento del SUV > 30% en lesiones diana.  Aumento de la extensión de la captación del tumor. Nuevas captaciones patológicas no explicables por efecto del tratamiento o infección	Aumento de tamaño ≥10% y sin criterios de RP en la densidad del tumor.  Nuevas lesiones.  Nódulos nuevos intratumorales o aumento de los nódulos existentes o un aumento de la parte tisular de una lesión hipodensa.

Teniendo en cuenta que el principal objetivo de la mayoría de los tratamientos antineoplásicos es aumentar la supervivencia, junto a la evaluación de la respuesta, se emplean otras medidas que relacionan la respuesta con el tiempo y que son de gran utilidad para conocer la evolución de la enfermedad:

- **Supervivencia global:** Abarca desde el inicio del tratamiento hasta que el paciente fallece

- **Supervivencia o intervalo libre de enfermedad (ILE):** En los pacientes sometidos a un tratamiento radical, es el periodo que comprende desde la fecha en que se constata la respuesta completa tumoral hasta la reaparición del cáncer o recidiva.
- **Duración de la respuesta:** Parámetro empleado en los pacientes con enfermedad avanzada, y comprende desde que se objetiva una respuesta (parcial o completa) hasta que se constata la progresión.
- **Tiempo de progresión de la enfermedad (TPE):** De gran utilidad en los casos en los que los tratamientos obtienen tasas bajas de respuestas, valorando la eficacia a dicho tratamiento por el periodo de tiempo que la enfermedad permanece estable. Abarca el periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta que se produce la recaída tumoral.<sup>19</sup>

Los avances constantes que experimenta la Oncología, en las distintas áreas de investigación hacen necesaria la actualización frecuente de los parámetros que miden la eficacia de los tratamientos que se aplican. Por otra parte el desarrollo de nuevos tratamientos, dirigidos contra los mecanismos iniciales de producción del cáncer (dianas moleculares), no producen los mismos resultados que los tratamientos hasta ahora aplicados, siendo necesario establecer nuevos parámetros de respuesta que nos permita conocer la eficacia de los nuevos tratamientos para un mayor beneficio de todos los pacientes.

### **III. ANTECEDENTES**

En tumores sólidos recidivantes o refractarios se han empleado distintos quimioterápicos de segunda línea, entre los cuales se encuentra el topotecán.

Topotecán es un alcaloide, semisintético e hidrosoluble, derivado de la camptotecina, cuyas propiedades antitumorales se conocen desde los años 1970. Su mecanismo de acción está basado en la capacidad de inhibir la enzima topoisomerasa I, estabilizando el complejo covalente entre la enzima y el material nucleico, interrumpiendo los fenómenos de replicación del ADN; interfiere con los procesos de replicación y transcripción en la célula tumoral, introduciendo muescas de una única hebra en el ADN, manteniéndolo de este modo en un estadio relajado y llevando a apoptosis de las células tumorales.<sup>20</sup> Este mecanismo de acción es potenciado de manera sinérgica cuando se asocian quimioterápicos con capacidad de aumentar las roturas del ADN, como los derivados del platino y los agentes alquilantes. Inicialmente, el uso clínico de este fármaco quedó limitado a pacientes adultos con cáncer de pulmón y ovario, siendo muy escasa la experiencia en la edad pediátrica.<sup>21, 22</sup>

Su principal toxicidad, cuando se administra a dosis estándar, es hematológica, presentándose neutropenia, trombocitopenia y anemia usualmente. La mayoría de los datos disponibles se basan en una dosis de  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ , administrado en infusión durante 30min por 5 días.<sup>20</sup>

En los últimos años el topotecán se esta reintroduciendo como agente quimioterápico frente a tumores sólidos y refractarios a la primera línea de tratamiento. Su efecto antitumoral se ha demostrado en modelos animales y en seres humanos en estudios fase I y II, en los cuales se ha mostrado un potente efecto antitumoral con una toxicidad exclusivamente hematopoyética que puede ser revertida con tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético.

En diversos estudios se ha comprobado su efectividad en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios:

En 2001, en un estudio fase II, Saylor et al,<sup>23</sup> incluyeron a 83 pacientes menores de 21 años con tumores sólidos refractarios o recidivantes, los cuales recibieron un total de 307 ciclos de quimioterapia basada en topotecán ( $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{do}$ ) en asociación con ciclofosfamida ( $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ ), así como filgrastim ( $5\text{mcg}/\text{kg}$ ). La mayor tasa de

respuesta se observó en pacientes con rhabdomyosarcoma (10 de 15 pacientes), sarcoma de Ewing (6 de 17 pacientes) y neuroblastoma (6 de 13 pacientes).

En 2003 Pérez Martínez et al.<sup>24</sup> (Madrid, España), reportaron su experiencia preliminar en la que se incluyen 10 pacientes con tumores sólidos refractarios a terapéutica inicial o en recaída, de los cuales se cuenta con 2 neuroblastomas, 3 rhabdomyosarcomas, 2 tumores PNET/Ewing, 1 astrocitoma anaplásico, 1 tumor desmoplásico y 1 sarcoma sinovial. Se objetivó respuesta favorable en 5 pacientes. En cuanto a la histología, se observa una mejor respuesta en los neuroblastomas y sarcomas de partes blandas (rhabdomyosarcoma, tumor desmoplásico, sarcoma sinovial) que en los tumores craneales y los sarcomas de Ewing. En cuanto a toxicidad, la mielosupresión fue el principal efecto adverso de la quimioterapia, siendo tolerable con la administración de factores de crecimiento hematopoyético.

En 2007, Metzger ML et al.<sup>25</sup> determinan la eficacia y seguridad de Topotecan en pacientes pediátricos con tumor de Wilms recurrente (de histología favorable y con anaplasia), en este estudio se incluyeron 37 pacientes y se evaluaron 94 ciclos de topotecan. Se administró topotecan por vía intravenosa a dosis promedio de  $1.8\text{mg}/\text{m}^2$  durante 5 días en 2 semanas consecutivas, evaluando la respuesta después de 2 ciclos de tratamiento, obteniendo una tasa de respuesta del 48% en pacientes con histología favorable y de 27% en aquellos con histología desfavorable. El principal efecto tóxico nuevamente fue hematológico.

Más recientemente, Ashraf et al.<sup>26</sup> realizaron una revisión retrospectiva de pacientes entre 0-18 años, con diagnóstico de neuroblastoma refractario o recidivante, tratados entre 1999-2009 en Hospital for Sick Children, los cuales recibieron un esquema basado en topotecan/ciclofosfamida ( $0.75$  y  $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$  por 5 días). Se incluyeron un total de 27 pacientes, de los cuales se objetivó respuesta favorable en el 63%, de los cuales 22% mostraron respuesta completa. Y la principal toxicidad se observó a nivel hematopoyético.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de la baja proporción que representa el cáncer pediátrico en comparación con el cáncer total de un país, es importante su estudio ya que es responsable del mayor número de años de vida potencialmente perdidos, además del compromiso emocional que provoca a los pacientes y a sus familiares.

La incidencia total del cáncer infantil en el mundo oscila alrededor de 175 casos por millón de niños, aunque las diferencias para tumores concretos puede variar. En México se presentan cerca de 96 casos por millón de niños al año.

En nuestro país, el impacto social y económico que provoca actualmente el cáncer en niños y adolescentes representa que, del 65 al 90% de las familias sin seguridad social, no cuenta con recursos económicos para su atención y tengan que enfrentarse a gastos catastróficos (gastos excesivos por razones de salud que exponen a los hogares a la pérdida de sus ahorros, al endeudamiento, al sacrificio del consumo de otros bienes básicos, como la educación, la vivienda, o incluso a la pérdida del patrimonio familiar) o al abandono del tratamiento por falta de recursos

Al realizar un análisis de los casos atendidos en las Unidades Médicas Acreditadas en México, de 2007 a 2008, se observa que los cánceres más frecuentes son las Leucemias, seguidas por los Linfomas, Tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), y los Sarcomas de Partes Blandas. Dentro de las Leucemias el diagnóstico más frecuente es la Leucemia Linfoblástica Aguda, le sigue la Leucemia Mieloide Aguda, y la Leucemia Granulocítica Crónica; de los Linfomas, el más frecuente es el Linfoma Hodgkin, en segundo lugar el Linfoma No Hodgkin; Respecto a los Tumores de SNC el más frecuente es el Astrocitoma, el Meduloblastoma, el Glioma, el Ependimoma, y el Tumor Neuroectodérmico Primitivo; de los Sarcomas de partes blandas el más frecuente es el Rbdomiosarcoma.

En los últimos años el topotecán se está reintroduciendo como agente quimioterápico frente a tumores sólidos recidivantes y refractarios a la primera línea de tratamiento inicial. Su efecto antitumoral se ha demostrado en modelos animales y en seres humanos en estudios fase I y II, en los cuales ha mostrado un potente efecto antitumor con una toxicidad exclusivamente hematopoyética que puede ser revertida con tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético. Existe escasa experiencia con topotecán en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de segunda línea de este tipo de tumores en

la población infantil, lo que motiva la realización de esta investigación formulándonos la siguiente pregunta:

**V. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la eficacia del topotecán como esquema de quimioterapia en tumores sólidos recidivantes o refractarios en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México?

## **VI. JUSTIFICACION**

En tumores sólidos recidivantes o refractarios se han empleado distintos quimioterápicos de segunda línea en monoterapia o en terapia combinada, entre los cuales se encuentra el topotecán.

Desde 1997, se han utilizado diferentes asociaciones de quimioterápicos con topotecán en el tratamiento de segunda línea de niños con tumores sólidos refractarios o recidivantes. En diversos estudios se ha comprobado su efectividad en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios, sin embargo la experiencia clínica sigue siendo escasa.

De esta manera, tenemos que la eficacia del tratamiento antitumoral se mide en función del aumento de la tasa de curaciones, de la supervivencia y de la mejoría de la calidad de vida de los pacientes. La valoración de respuesta consiste en evaluar el efecto de los tratamientos recibidos sobre la historia natural de la enfermedad.

Así, en México no contamos con estudios que analicen la eficacia de este esquema de quimioterapia en pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes, lo que motiva la realización de esta investigación.

## **VII. OBJETIVOS**

### *Objetivo general*

- Evaluar la eficacia de topotecán como tratamiento de segunda línea en tumores sólidos recidivantes o refractarios en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez

### *Objetivos específicos*

- Describir la proporción de pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes con respuesta favorable a topotecán
- Describir el tipo histológico de tumor con mejor respuesta a este esquema de quimioterapia
- Evaluar la toxicidad de topotecán en el tratamiento de tumores sólidos recidivantes en pacientes pediátricos

## **VIII. MÉTODOS**

### **a) Lugar donde se realizará el estudio**

La investigación se llevará a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez,

### **b) Tipo de estudio.**

Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo

### **c) Muestreo**

Se realizará una revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de tumor sólido recidivante o refractario a primera línea de tratamiento, en el periodo comprendido entre enero de 2005 a diciembre de 2012 y se analizarán los esquemas de quimioterapia recibidos, la respuesta terapéutica y la toxicidad producida por el mismo.

## ***IX. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO***

Los datos se presentarán como frecuencias y proporciones, así como medidas de tendencia central de acuerdo con las características de la variable. Se utilizará el análisis univariado para la descripción de las variables registradas y su relación con la respuesta terapéutica.

## X. DESCRIPCION DE VARIABLES

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde el nacimiento.	Tiempo de vida transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.	Cuantitativa discontinua	a) 0-5 años b) 6-10 años c) 11-15 años d) 16-18 años e) 18 y más
Género	Clasificación de los hombres y mujeres teniendo en cuenta características anatómicas y cromosómicas.	Género humano se diferencia en 2 sexos: hombre- varón de su homóloga mujer- femenina.	Cualitativa nominal	a) Masculino b) Femenino
Tumor sólido	Presencia de masa sólida formada por células neoplásicas, ubicada en cualquier sitio anatómico	Masa anormal de tejido que, por lo general, no contiene áreas con quistes o líquidas	Cualitativa nominal	Los diferentes tipos de tumores sólidos reciben su nombre por el tipo de células que los forman. Sarcomas, linfomas, neuroblastomas, gliomas, astrocitomas, etc.
Quimioterapia	Tipo de tratamiento oncológico que usa fármacos con la intención de destruir las células tumorales. La vía de administración va a variar en	Tipo y número de esquemas de quimioterapia utilizados durante el seguimiento de cada paciente en particular	Cualitativa nominal	a) Monoterapia b) Terapia combinada

	función del fármaco: vía intravenosa en bolos, vía intravenosa en infusión continua, tratamiento oral, etc			
Dosis de prescripción	Cantidad y periodicidad del medicamento utilizado en miligramos y horario	Se medirá en $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , y se revisará en el expediente los días de infusión	Cuantitativa continua	Se medirá la posología de los fármacos, en miligramos por metro cuadrado por día.
Respuesta favorable	<p>a) Remisión completa: Desaparición de la masa tumoral al menos durante un tiempo superior a 4 semanas</p> <p>b) remisión parcial: reducción de la masa tumoral en al menos un 30 %.</p> <p>c) Enfermedad estable es aquella situación en la que no se cumplen criterios para remisión completa ni remisión parcial</p>	<p>Se determinará con lo anotado en el expediente, en el seguimiento de cada paciente. Estas respuestas se valorarán en 4 semanas con nuevo estudio de imagen.</p>	Cualitativa nominal	<p>a) Remisión completa</p> <p>b) Remisión parcial</p> <p>c) Enfermedad estable</p>

Refractariedad terapéutica	Persistencia de la enfermedad tumoral sin haber alcanzado la remisión completa	-----	Cuantitativa nominal	-----
Recaída tumoral	Reaparición del tumor, una vez alcanzada previamente la remisión completa.	-----	Cuantitativa nominal	-----
Toxicidad	Grado de efectividad de una sustancia toxica	Capacidad o propiedad de un esquema de quimioterapia de causar efectos adversos sobre la salud	Cualitativa nominal	a)Toxicidad hematológica b)Toxicidad en vías urinarias c)Toxicidad gastrointestinal

## **XI. RESULTADOS**

### a) Pacientes

En el presente estudio se incluyeron un total 15 pacientes con tumores sólidos refractarios a la terapéutica inicial o en recaída.

En relación al género, hubo un predominio por el género femenino representando un 56% de la muestra (n=8), el restante 44% fueron pacientes masculinos (n=7).

Todos los pacientes fueron menores de 15 años, con edades comprendidas entre 4 meses y 12 años, con una media de 4.8 años.

La relación de neoplasias fue la siguiente: seis tumores de Wilms, siete neuroblastomas, un sarcoma y un retinoblastoma. (Tabla 1)

### b) Terapéutica

Las principales indicaciones de topotecán fueron recaída y tumor refractario. Los manejos previos se basaron en 1) quimioterapia (13%), 2) quimioterapia más cirugía (67%), 3) quimioterapia, cirugía y radioterapia (20%)

La dosis de prescripción fue 2mg/m<sup>2</sup> y el 100% de los pacientes recibió topotecán asociado a otros quimioterápicos, principalmente ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina y etoposido.

### c) Respuesta terapéutica (Tabla 2)

En 46% de los pacientes se obtuvo respuesta favorable (3 neuroblastomas; y cuatro con tumor de Wilms). El restante 54% (cuatro neuroblastomas, dos tumores de Wilms, un sarcoma y un retinoblastoma) mostraron progresión de la enfermedad después de concluir el esquema con topotecán.

Se constató remisión completa en 6 pacientes (2 neuroblastomas y cuatro tumores de Wilms), de los cuales en la actualidad solo 2 siguen vivos y sin progresión de la enfermedad (un tumor de Wilms estadio IV y otro estadio I). Del resto, 2 fallecieron por progresión de la enfermedad (ambos con neuroblastoma) a los 45 y 9 meses posterior al inicio del topotecán; uno se encuentra en cuidados paliativos por progresión de la enfermedad y de uno más se desconoce el estado actual.

Estabilización de la enfermedad se consiguió en un paciente con neuroblastoma paravertebral estadio IV, el cual ingresó a cuidados paliativos por decisión de los familiares.

De los 8 pacientes que presentaron progresión de la enfermedad posterior al manejo con topotecán, 62.5% fallecieron (3 neuroblastomas, un sarcoma y un retinoblastoma), 1 ingresó a cuidados paliativos, de uno más se desconoce el estado actual y solo uno continua vivo en tercera línea de tratamiento.

#### d) Toxicidad

Se evaluaron un total de 83 ciclos de quimioterapia con topotecán a dosis de 1.5 a 2mg/m<sup>2</sup>/día que se infundieron durante 5 días. Se constató toxicidad hematológica en 38.5% de los ciclos, la toxicidad estuvo dada principalmente por neutropenia, anemia y trombocitopenia, de los cuales el 100% constituyeron ingresos a hospitalización por neutropenia febril. No fue posible documentar en que porcentaje se indicó factor estimulante de colonias de granulocitos por no contar con este dato en los expedientes.

Así mismo se presentó toxicidad gastrointestinal en un paciente manifestada por disminución en la consistencia de las evacuaciones y toxicidad urinaria en otro ciclo, cuya presentación consistió en hematuria macroscópica.

## ***XII. DISCUSIÓN***

El efecto antitumoral del topotecán se conoce desde hace más de 40 años, su efecto se ha demostrado en estudios fase I y II, en los que se ha reconocido su efectividad en tumores sólidos refractarios o recidivantes con una toxicidad predominantemente hematopoyética que puede ser revertida con factores de crecimiento hematopoyético.<sup>20</sup>

Su mecanismo de acción es potenciado de manera sinérgica cuando se asocian otros quimioterápicos como los derivados del platino y los agentes alquilantes.<sup>21, 22</sup>

En el presente trabajo, cerca del 50% de los pacientes presentaron respuesta favorable con estrategias terapéuticas que consistieron en administración de topotecán asociado a otros quimioterápicos así como radioterapia y cirugía. En cuanto a la histología, se observa una mejor respuesta en los nefroblastomas y los neuroblastomas, similar a los resultados observados en otras series de la literatura<sup>23,24,25,26</sup>.

Respecto a la toxicidad, en el presente estudio, la hematotoxicidad fue el principal efecto adverso, como se observa en la mayoría de las series publicadas hasta ahora.

### ***XIII. CONCLUSIÓN***

Topotecán resulta efectivo como tratamiento de segunda línea en algunos tumores sólidos refractarios o recidivantes, especialmente en nefroblastomas y neuroblastomas, observándose mejor respuesta en aquellos que aunado a topotecán recibieron quimioterapia y cirugía.

En general, la mielosupresión se observa como principal efecto tóxico, sin embargo, no es posible determinar el beneficio de los factores estimulantes de colonias de granulocitos ya que no se cuenta con este dato en la revisión.

#### **XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

ACTIVIDAD	Sep- Nov 2012		Dic-Feb 2013		Marz-Abr 2013		May-Dic 2013		Ene-Mar 2014		Abr- May 2014	
	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R
Delimitación del tema a estudiar	P	R	P									
Revisión y selección de la bibliografía	P	R	P	R	P	R						
Elaboración del protocolo			P	R	P	R						
Recolección de la información							P	R				
Análisis de resultados									P	R		
Presentación final del trabajo											P	R

P: Programado

R:Realizado

## **XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

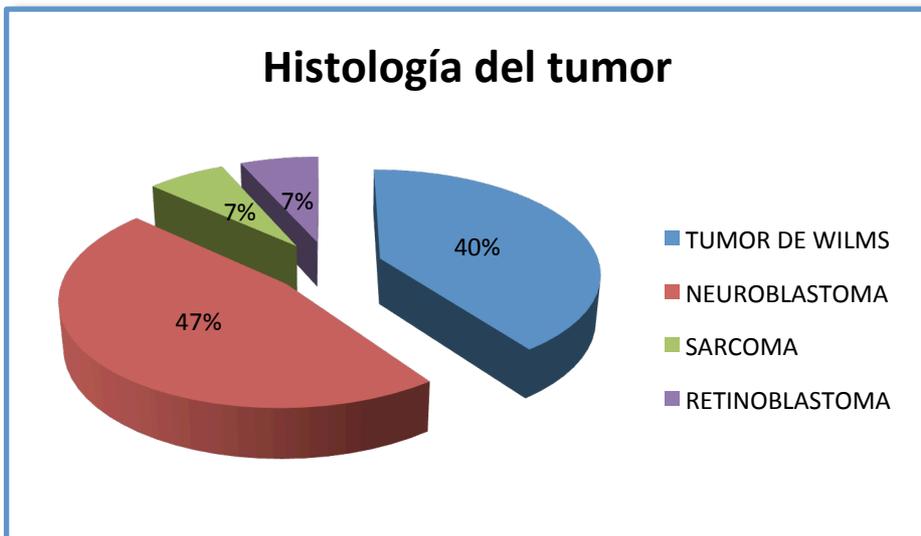
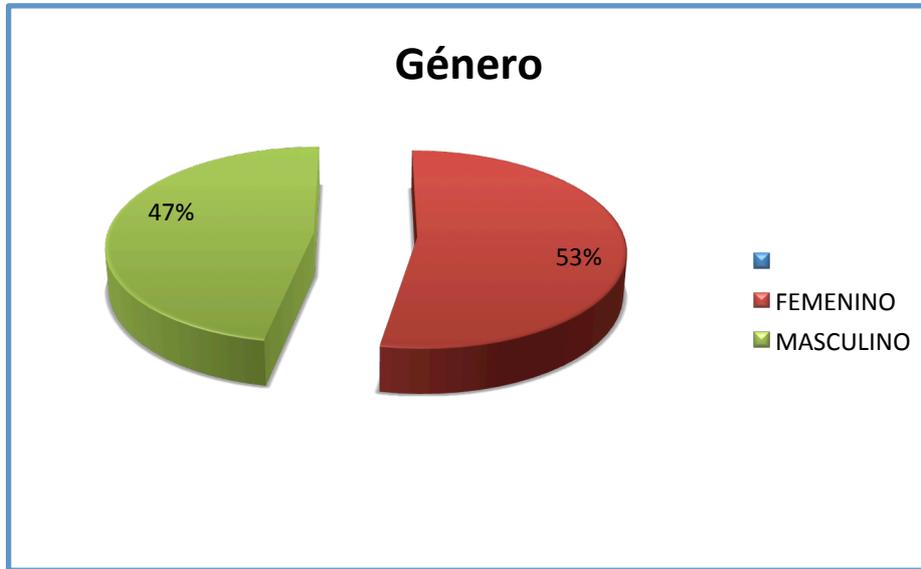
1. Cáncer infantil a nivel mundial. Disponible en <http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/nivelmundial.html>
2. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, *et al.* Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer* 2007, 7:68.
3. Boschomar MG, Alvarez YG, García AM, Soto TN, Roger MC, Garrote LF. Childhood cancer survival. in Cuba. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(8):763-7
4. Castillo L, Fluchel M, Dabezies A, Pieri D, Brockhorst N, Barr R. Childhood cancer in Uruguay: 1992- 1994: incidence and mortality. *Med Pediatr Oncol.* 2001;37(4):400-4.
5. [www.paho.org/cancer](http://www.paho.org/cancer)
6. Fajardo-Gutierrez et al. Epidemiologia descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Panam Salud Pública/ Pan Am J Public Health* 6(2), 1999.
7. GLOBOCAN 2008. Disponible from <http://globocan.iarc.fr>
8. SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes en México. Junio 2011.
9. L. Sierrasesumaga. Tumores sólidos más frecuentes en la infancia. *An Pediatr Contin* 2004; 2(3): 153-62.
10. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, *et al.* Screening of infants and mortality due neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (14): 1041-6
11. Navalkele P, O'Doriso MS, O'Doriso TM, *et al.* Incidence, survival, and prevalence of neuroendocrine tumors versus neuroblastoma in children and Young adults: nine standard SEER registris, 1975-2006. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(1) 50-7.
12. Davenport K. Pediatric Malignancies. *Surg Clin N Am* 92 (2012) 745-767.
13. Paran TS, La Quaglia MP. Hepatic tumors in childhood. In: Puri P, Hollworth M, editors. *Pediatric surgery: diagnosis and management.* Heidelberg (Germany): Springer; 2009. P. 727-32.
14. Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ, editors. *Aschcraft's pediatric surgery.* 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders; 2010. P. 903-9
15. Merchant MS, Mackall CL. Current approach to pediatric soft tissue sarcomas. *Oncologist* 2009; 14 (11):1139-53
16. Real Academia Española Diccionario de la Lengua española. 22<sup>a</sup> ed. Madrid; 2001
17. Eisenhauer EA, Therase P, Bogaerts J, Schwarts LH, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45:228-47

18. Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. Radiología. 2012
19. [www.fundacioneco.es/](http://www.fundacioneco.es/)
20. Kollmannsberger C, Mross K, Jakob A, Kanz K, et al. Topotecan- A novel topoisomerase I inhibitor: pharmacology and clinical experience. *Oncology* 1999; 56 (1):1-12
21. Athale U, Stewart C, Kuttesch J, Maghrabi A, Meyer W, Pratt C, et al. Phase I study of combination topotecan and carboplatin in pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:88-95
22. Wells R, Reid J, Ames M, Mares W, Krailo M, et al. Phase I trial of cisplatin and topotecan in children with recurrent solid tumors: Children's cancer group study 0942. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002;24:89-93.
23. Saylor R, Stine C, Sullivan J, Kepner J, Wall D, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors. A pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3463-9
24. Pérez A, Contra T, Scaglione C, et al. Topotecan en el tratamiento de niños con tumores sólidos refractarios o recidivantes. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59(2): 143-8
25. Metzger ML, Stewart CF, Freeman BB 3rd, et al. Topotecan is active against Wilms' tumor: results of a multi-institutional phase II study. *J Clin Oncol* 2007 Jul 20;25 (21):3130-6.
26. Ashraf K, Shaikh F, Gibson P, et al. Treatment with topotecan plus cyclophosphamide in children with first relapse of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*.2012:1-6.

## ***XVI. LIMITACION DEL ESTUDIO***

La principal limitación del presente estudio se centra en el hecho de que se trata de un estudio retrospectivo cuya fuente principal son los datos plasmados en el expediente clínico, encontrando que en algunos casos la información es incorrecta o incompleta, lo que confiere dificultades al momento de realizar el análisis estadístico.

**XVII. ANEXOS**



<b>TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS</b>				
<b>No. PACIENTE</b>	<b>EDAD (AÑOS)</b>	<b>GENERO</b>	<b>DIAGNOSTICO/LOCALIZACION/ETAPA</b>	<b>TRATAMIENTO PREVIO</b>
1	1	F	TW estadio v	QT + QX
2	7	F	TW estadio iv	QT + QX + RT
3	4	F	NB suprarrenal derecho estadio iv	QT + QX
4	3	F	TW estadio iv	QT + QX
5	3	M	NB suprarrenal izq estadio iv	QT + QX
6	6	F	TW estadio iii	QT + QX + RT
7	11	F	TW estadio iv	QT + QX
8	3	F	TW estadio i	QT + QX
9	1.5	M	NB paravertebral estadio iii	QT + QX
10	3	M	Sarcoma indiferenciado tibia derecha	QT + QX +RT
11	9	M	NB suprarrenal derecho	QT + QX
12	3	M	NB paravertebral	QT
13	12	F	NB suprarrenal derecho estadio iv	QT + QX
14	4	M	NB abdominal estadio iv	QT + QX
15	4 M	M	Retinoblastoma bilateral	QT

**TW: Tumor de Wilms; NB: Neuroblastoma; QT: quimioterapia; QX: cirugía; RT: radioterapia**

**TABLA 2. EVOLUCION DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON TOPOTECAN**

Nº. PACIENTE	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO PREVIO	SITUACION CLINICA		INDICACION TOPOTECAN	SITUACION CLINICA		SITUACION ACTUAL	TIEMPO DESDE EL INICIO DE TOPOTECAN	TOXICIDAD
			PRETOPOTECAN	POSTOPOTECAN		PRETOPOTECAN	POSTOPOTECAN			
1	TW ESTADIO V	QT + QX	EP	REFRACTARIO	RC	RC	DESCONOCIDO	DESCONOCIDO	25 MESES	HEMATOLOGICA/ GASTROINTESTINAL
2	TW ESTADIO IV	QT + QX + RT	RC	RECAIDA	RC	RC	VIVO	VIVO	36 MESES	HEMATOLOGICA
3	NB SUPRARRENAL DERECHO IV	QT + QX	RC	RECAIDA	RC	EP	DESCONOCIDO	DESCONOCIDO	5 MESES	HEMATOLOGICA
4	TW ESTADIO IV	QT + QX	EP	2ª RECAIDA	EP	EP	PALIATIVOS	PALIATIVOS	18 MESES	HEMATOLOGICA
5	NB SUPRARRENAL IZQ IV	QT + QX	RC	RECAIDA	RC	EP	DEFUNCION	DEFUNCION	8 MESES	HEMATOLOGICA/ GASTROINTESTINAL
6	TW ESTADIO III	QT + QX + RT	RC	RECAIDA	RC	EP	VIVO TERCERA LINEA DE TX	VIVO TERCERA LINEA DE TX	14 MESES	HEMATOLOGICA /URINARIA
7	TW ESTADIO IV	QT + QX	RC	RECAIDA	RC	RC	PALIATIVOS	PALIATIVOS	12 MESES	HEMATOLOGICA
8	TW ESTADIO I	QT + QX	RC	2ª RECAIDA	RC	RC	VIVA	VIVA	67 MESES	HEMATOLOGICA
9	NB PARAVERTEBRAL ESTADIO III	QT + QX	EP	2ª RECAIDA	EP	EP	DEFUNCION	DEFUNCION	9 MESES	HEMATOLOGICA
10	SARCOMA INDEFERENCIADO TIBIA DERECHA	QT + QX + RT	RC	RECAIDA	RC	EP	DEFUNCION	DEFUNCION	3 MESES	HEMATOLOGICA
11	NEUROBLASTOMA SUPRARRENAL DERECHO	QT + QX	RC	RECAIDA	RC	RC	DEFUNCION	DEFUNCION	13 MESES SUPOSICION (NO HAY DATO)	HEMATOLOGICA
12	NEUROBLASTOMA PARAVERTEBRAL	QT	EE	REFRACTARIO	EE	EE	PALIATIVOS	PALIATIVOS	9 MESES	HEMATOLOGICA
13	NEUROBLASTOMA SUPRARRENAL	QT + QX	EE	REFRACTARIO	EE	RC	DEFUNCION	DEFUNCION	45 MESES	HEMATOLOGICA
14	NEUROBLASTOMA ABDOMINAL ESTADIO IV	QT + QX	EP	REFRACTARIO	EP	EP	DEFUNCION	DEFUNCION	7 DIAS	.....
15	RETINOBLASTOMA BILATERAL	QT	EP	REFRACTARIO	EP	EP	DEFUNCION	DEFUNCION	9 MESES	HEMATOLOGICA

TW: Tumor de Wilms; NB: Neuroblastoma; QT: quimioterapia; QX: cirugía; RT: radioterapia; RC: respuesta completa; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva