



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**NEUROBLASTOMA EN PACIENTES DEL
HOSPITAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA: FACTORES PRONÓSTICOS Y SOBREVIVENCIA A
10 AÑOS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA**

PRESENTA

Dr. José Luis Cortez Montes de Oca.

ASESORES DE TESIS

Dra. Ana Berenice Aguilar Román

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

MEXICO DF

AGOSTO 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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
HOJA DE FIRMAS

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO

**DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DEL H.G. "DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E "LA RAZA"**

DRA SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA DEL
H.G. "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"**

DRA SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

**MEDICO ONCÓLOGO PEDIATRA JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA DEL H.G. "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E "LA
RAZA"**

DRA ANA BERENICE AGUILAR ROMAN

**MEDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA DEL H.G. "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E "LA
RAZA"**

DR JOSE LUIS CORTEZ MONTES DE OCA

**MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA MÉDICA DEL H.G. "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E
"LA RAZA"**



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 28/07/2015

DRA. ANA BERENICE AGUILAR ROMÁN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título:

**NEUROBLASTOMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA:
FACTORES PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA A 10 AÑOS**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-130

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SETO, EDON Y SE ENERNO NCSIN

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Ana Berenice Aguilar Román

Médico adscrito al servicio de oncología pediátrica del HG CMN La Raza

E-mail: anybere_ar@hotmail.com

Teléfono: 55 39 77 92 02

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Médico adscrito al servicio de oncología pediátrica del HC CMN La Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

Dr. Cortez Montes de Oca José Luis

Residente de 4to año de Pediatría Médica del HG CMN La Raza

E-mail: jlcordezmdo@gmail.com

Teléfono: 55 13 09 25 84

**NEUROBLASTOMA EN PACIENTES DEL
HOSPITAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA: FACTORES PRONÓSTICOS Y
SOBREVIDA A 10 AÑOS**

ÍNDICE	Página
Resumen	4
Marco teórico	5
Justificación	12
Planteamiento del problema	12
Hipótesis	12
Objetivo general y específicos	13
Pacientes, material y métodos	13
Descripción general del estudio	14
Tabla de variables	15
Análisis estadístico	16
Aspectos éticos	16
Cronograma de actividades	17
Factibilidad	17
Resultados	18
Análisis	19
Discusión	20
Anexos	21
Bibliografía	30

RESUMEN ESTRUCTURADO

INTRODUCCIÓN. El neuroblastoma representa 8% a 10% de todos los cánceres infantiles, con una prevalencia de 1 caso/ 7000 nacidos vivos. Se reportan aproximadamente 600 casos nuevos por año en los Estados Unidos (EEUU). 10.4/ millón por año en niños blancos y 8.3/ millón por año en negros <15 años. Ligeramente más común en niños que en niñas 1.1: 1.0. Es exclusivamente una neoplasia pediátrica, así como el tumor extracraneal sólido más frecuente. En México, su presentación es menos frecuente, ocupa el 8vo lugar de cáncer en niños, pero el 4to sitio en mortalidad causada por las diferentes neoplasias malignas. Los tumores neuroblásticos se derivan de células de la cresta neural primordial, que en última instancia constituye los ganglios simpáticos, médula suprarrenal, y otros sitios. Es una neoplasia de células pequeñas, redondas y azules. Compuesto por células pequeñas, de tamaño uniforme que contienen núcleo hiper cromático, así como denso y escaso citoplasma. La clasificación de acuerdo al grado de maduración, el neuroblastoma puede encontrarse como: *Ganglioneuroma*: tumor benigno y totalmente diferenciado. *Ganglioneuroblastoma*: extremos de maduración representados por neuroblastoma y ganglioneuroma. *Neuroblastoma en maduración*: <50% de células ganglionares maduras o en maduración.

El tratamiento varía dependiendo del estadio en el que se encuentra el paciente al momento del diagnóstico. En enfermedad de Bajo riesgo la resección quirúrgica del tumor primario es el tratamiento de elección. Con una sobrevida libre de enfermedad de hasta 90%. En enfermedad de Riesgo intermedio uno de los mejores consensos ha sido reportado por la experiencia del CCG recomendando quimioterapia con dosis moderadamente intensas incluyendo ciclofosfamida (CFM), doxorubicina (DOX), cisplatino (CDDP) y etopósido (VP-16) así como radioterapia local (24-30 Gy). La enfermedad de alto riesgo requiere de Quimioterapia de Inducción de forma intensa así como terapia de consolidación que generalmente se realiza mediante quimioterapia mieloablativa y rescate con células tronco hematopoyéticas.

En nuestro país un estudio realizado en CMN Siglo XXI revela que el neuroblastoma se presenta en el 80% de los casos en menores de 4 años y en el 36% en menores de 12 meses. Un factor pronóstico importante es la edad de presentación. Se

considera que considera que los factores pronósticos más importantes siguen siendo los clínicos y los histológicos.

OBJETIVOS Conocer la frecuencia de presentación de neuroblastoma en nuestro medio. Describir las características de nuestra población, edad de presentación, estadio al diagnóstico y variedad histológica. Determinar los principales factores pronósticos. Conocer la sobrevida a 10 años de este grupo de pacientes. Conocer los factores pronósticos y la sobrevida de los pacientes con Diagnóstico de Neuroblastoma en el CMN La Raza durante el período de tiempo de 10 años.

MATERIAL Y MÉTODOS. El estudio se llevara a cabo con pacientes del HG CMN La Raza, realizando un análisis descriptivo en un periodo comprendido de 10 años. Durante los meses de Mayo a Junio del año 2015 se realizara revisión de expedientes clínicos y notas de consulta externa del Hospital General, también se revisarán carnets de quimioterapia del servicio de oncología pediátrica de esta unidad. Una vez reunida la información a analizar, se procederá a la recolección de datos y de acuerdo a resultados se detallara el análisis estadístico con las conclusiones, con lo que podremos corroborar o descartar hipótesis.

MARCO TEÓRICO

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más común en niños. Representa 8% a 10% de todos los cánceres infantiles. Prevalencia de 1 caso/ 7000 nacidos vivos. Se reportan aproximadamente 600 casos nuevos por año en los Estados Unidos (EEUU). 10.4/ millón por año en niños blancos y 8.3/ millón por año en negros <15 años. Ligeramente más común en niños que en niñas 1.1: 1.0. Es exclusivamente una neoplasia pediátrica. Con media de edad al diagnóstico de 22 meses con distribución bimodal. En México, su presentación es menos frecuente, ocupa el 8vo lugar de cáncer en niños, pero el 4to sitio en mortalidad causada por las diferentes neoplasias malignas. En un estudio prospectivo realizado en el 2002, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se encontró que se presenta en el 4.8% de las neoplasias malignas (30/610) casos diagnosticados. (Pizzo, 2009)ⁱ

Los tumores neuroblásticos (incluyendo neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, y ganglioneuroma) se derivan de células de la cresta neural primordial, que en última instancia

constituye los ganglios simpáticos, médula suprarrenal, y otros sitios. Las variaciones en la localización tumoral y los grados de diferenciación histopatológica, da como resultado una matriz

de características y comportamiento clínico y biológico variables. Además de demostrar la regresión espontánea, así como la diferenciación de los tumores benignos, estos tumores también tienen un comportamiento extremadamente maligno cuando se observa en los niños mayores con enfermedad regional o diseminada. ⁱⁱ

En los últimos 30 años, ha habido una mejora sustancial en el resultado de los lactantes y los niños de más edad con neuroblastoma local o regional. Esta mejora también se ha producido en el panorama para los niños mayores con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. A la vista de estos avances, la edad sigue siendo un importante indicador de resultado. Con el tratamiento actual, el riesgo distinción parece más clara entre los recién nacidos, que se definen de aquí en adelante como de 1 año o menos, y los niños mayores. ⁱⁱⁱ

FACTORES DE RIESGO

Aunque la etiología permanece desconocida, algunas exposiciones ambientales juegan un papel importante como factor de riesgo en su desarrollo. Exposiciones intrauterinas a: alcohol, anticonvulsivos, diuréticos, sedantes, tranquilizantes, drogas para fertilidad u hormonas y uso materno de colorantes para el cabello. Más ninguno de los anteriores está comprobado.

También se ha reportado asociación con ocupaciones de los padres: eléctricos, granjeros, jardineros y pintores. Ninguno comprobado. Reciente reporte de infección viral (Virus BK) que interviene en la patogénesis pero sin confirmarse.^{iv}

GENÉTICA

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS CONSTITUCIONALES Y CONDICIONES ASOCIADAS:

Las alteraciones cromosómicas germinales son raras pero facilitan la identificación de un gen predisponente. La delección 1p36 es frecuente en células de neuroblastoma. La ausencia de un gen dentro de esta región puede predisponer al desarrollo del tumor. Otras translocaciones balanceadas constitucionales en 1p, cromosoma 17 [t(1;17)(p36; q12-21)] y cromosoma 10 [t(1;10)(p22;q21)]. Un gen localizado en 1p22 (*NB4S*). La coincidencia del neuroblastoma con anomalías congénitas es infrecuente.

Se ha descrito el Neuroblastoma hereditario ya que 1 - 2% de los pacientes reportan historia familiar de la enfermedad. Heredado de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta. Frecuentemente diagnosticado a edades tempranas y comúnmente son múltiples tumores primarios. Ocurre debido a una mutación germinal en un alelo de un gen supresor de tumor (1p). Se dice que las mutaciones germinales predisponen en más del 22% a génesis del neuroblastoma esporádico. (Pizzo, 2009)

RECEPTORES NEUROTROFICOS

Los factores y receptores neurotróficos han sido implicados en la patogénesis del neuroblastoma.

Algunas de las líneas celulares del neuroblastoma no son dependientes ni responden a la presencia del factor de crecimiento neuronal (NGF) *in vitro*. NGF es miembro de una familia de neurotrofinas homólogas que incluye el factor neurotrófico derivado de tejido

cerebral (BDNF), neurotrofina-3 y neurotrofina-4/5. Tres genes codifican receptores para los factores neurotróficos de la familia del NGF que han sido clonados. Los genes *TRKA*, *TRKB* y *TRKC* codifican los receptores primarios para NGF, BDNF y neurotrofina-3 respectivamente.^v

Nakagawara y cols demostraron que la expresión *TRKA* se correlaciona inversamente con la amplificación del *MYCN*.^{vi}

vii

NEUROPEPTIDOS

La cromogranina A y neuropéptido Y son otros 2 marcadores de la diferenciación neuronal asociados con el neuroblastoma.

Cromogranina A: proteína ácida componente de gránulos neurosecretorios de células neuroendocrinas, tejidos y tumores.

La Somatostatina (SS) y el Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) representan hormonas peptídicas adicionales asociadas con el neuroblastoma

La expresión de los receptores SS está asociada con histología diferenciada, estadios más tempranos de enfermedad y pronóstico favorable.

La presencia de VIP está asociado con un síndrome paraneoplásico que incluye diarrea acuosa y distensión abdominal. También asociado con tumores bien diferenciados.

ÍNDICE DNA

La determinación del Índice de DNA (DI) con neuroblastoma en lactantes, provee datos en relación a la respuesta al tratamiento así como el pronóstico.

El contenido de DNA “hiperdiploide” (DI >1) en los tumores son más probables a tener estadios más tempranos de enfermedad y responden al tratamiento inicial.

Los de contenido DNA “diploide” (DI=1) tienen estadios más avanzados de enfermedad y sin respuesta.

Los tumores hiperdiploides en niños más grandes tienen cambios estructurales y su patrón cariotípico no está asociado con un pronóstico favorable.

EXPRESIÓN Y AMPLIFICACIÓN DE *MYCN*.

La región amplificada se deriva del 2p y contiene el proto-oncogén *MYCN*. La amplificación ocurre en 25% de los neuroblastomas primarios de pacientes no tratados.

Asociada con estadios avanzados, rápida progresión tumoral y pobre pronóstico. Esta expresión es encontrada en un 5-10% de pacientes con estadios tempranos y 4S y 30-40% de enfermedad avanzada.^{viii} El MYCN es responsable de la naturaleza agresiva del neuroblastoma con amplificación en locus 2p24.1.

Otras deleciones como la de 1p se encuentran en un 70 a 80% de los tumores casi diploides que han sido cariotipados. Deleciones 11q se han notado en un 20% de los neuroblastomas. La deleción del 14q también es una anomalía frecuente en el neuroblastoma.^{ix} (Figura1)

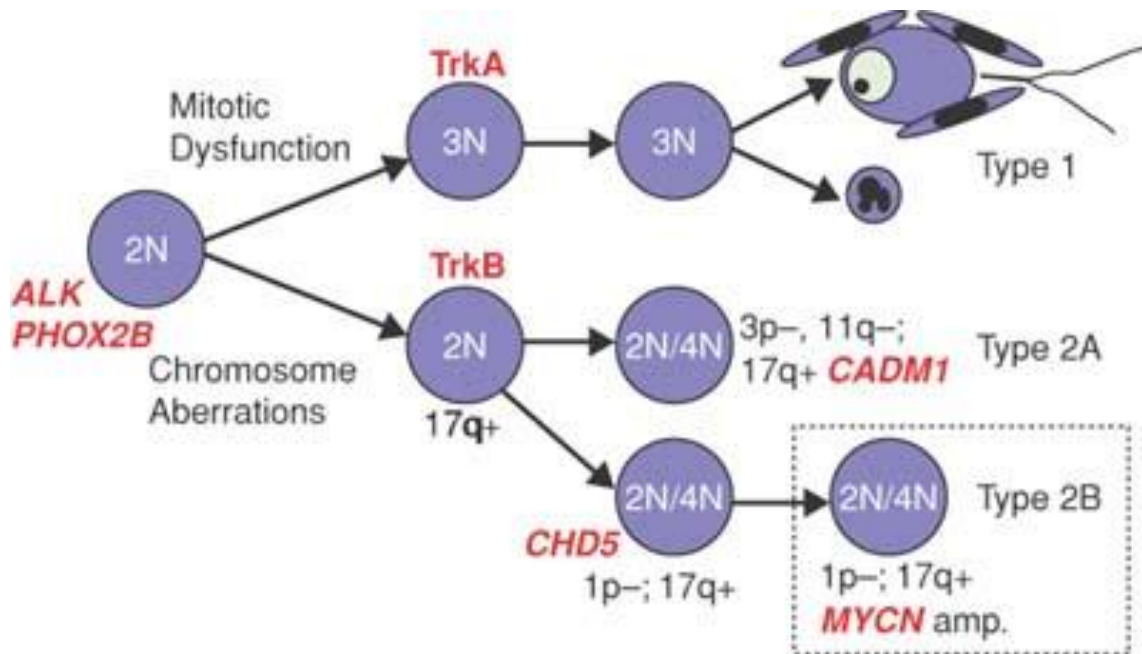


Figura 1. Amplificación de MYCN

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Es una neoplasia de los niños, con células pequeñas, redondas y azules. Compuesto por células pequeñas, de tamaño uniforme que contienen núcleo hiper cromático, así como denso y escaso citoplasma. Una característica típica son las pseudorosetas de Homer-Wright presentes en un 15 a 50% de los casos. De acuerdo al grado de maduración el neuroblastoma puede encontrarse como: *Ganglioneuroma*: tumor benigno y totalmente diferenciado. *Ganglioneuroblastoma*: extremos de maduración representados por neuroblastoma y ganglioneuroma. *Neuroblastoma en maduración*: <50% de células ganglionares maduras o en maduración.

La clasificación del neuroblastoma desarrollada por Shimada fue formulada en relación a la edad y las siguientes características histológicas:

- Presencia o ausencia de estroma.
- Grado de diferenciación.
- Índice cariorrexis- mitosis (MKI).

Es importante porque nos da un pronóstico en función de las variables ya mencionadas, asociándose un pronóstico favorable con: Tumoraciones bien diferenciadas, Ricas en estroma y con MKI bajo.^x

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Varía dependiendo del sitio anatómico del tumor primario. Cuando se localiza en cabeza y cuello, se puede encontrar como una masa unilateral palpable. O asociado a Síndrome de Horner (Anhidrosis, Miosis, Ptosis ipsilateral). En órbita y ojos se puede manifestar como hemorragia periorbital (“ojos de mapache”). Exoftalmos, masas palpables supraorbitales, equimosis, edema de cejas y conjuntivas, ptosis. Cuando existe Involucro de parénquima cerebral se puede manifestar clínicamente como papiledema, hemorragia retiniana, atrofia óptica, paresia de músculo recto externo, estrabismo. Si existe involucro de ganglio cervical simpático se presenta anisocoria, síndrome de Horner. Opsoclonus mioclonus (síndrome de Kisbourne o de “ojos bailando”)^{xi}

En tumores con localización torácica superior, se puede presentar disnea, infecciones pulmonares, disfagia, compresión linfática, síndrome de Horner. En tumores torácicos inferiores no existe sintomatología específica.

Para tumores de localización abdominal se asocia cuadro clínico manifestado con anorexia, vómito, dolor abdominal, masa palpable. Involucro masivo del hígado con enfermedad metastásica con o sin disestrés respiratorio, especialmente en recién nacidos (síndrome de Pepper). Los neuroblastomas localizados en hueco pélvico pueden presentar constipación, retención urinaria y Una masa palpable presacra.

Neuroblastomas con localización en área paraespinal presentan: Dolor de espalda localizado, claudicación, debilidad de extremidades inferiores, hipotonía, atrofia muscular, arreflexia, hiperreflexia. Paraplejía, escoliosis, disfunción vesical o anal. Ganglios linfáticos crecidos. Su presentación en huesos se manifiesta como dolor, claudicación, irritabilidad en niños pequeños. Se ha visto asociado con metástasis óseas y a médula ósea. El pulmón y cerebro rara vez son involucrados como enfermedad metastásica.

DIAGNÓSTICO

Sobre la base de un consenso internacional, el diagnóstico de neuroblastoma se establece cuando:

1. El diagnóstico patológico inequívoco está hecho de tejido tumoral mediante microscopia de luz, con o sin inmunohistología, microscopia electrónica (EM) o aumento de catecolaminas y metabolitos en orina o suero.
2. Si el aspirado de médula ósea o biopsia por trépano contiene células tumorales inequívocas (por ejemplo sincitios o racimos de células positivos inmunocitológicamente) y hay un aumento de catecolaminas en orina o suero.

La asociación Children Oncology Group (COG) actualmente excluye los lactantes de la última definición porque la información biológica específica de tumor obtenida mediante biopsia es muy importante para la asignación del riesgo.

CONSIDERACIONES PRONÓSTICAS

VARIABLES CLÍNICAS

Edad y estadio de la enfermedad al diagnóstico (más importantes).

Sitio del tumor: adrenales asociados con curso clínico más agresivo.

Enfermedad metastásica, involucro de cortical ósea asociados a amplificación de MYCN y probabilidad de supervivencia más pobre.^{xiii}

VARIABLES BIOLÓGICAS

Marcadores séricos:

Ferritina: niveles elevados, peor pronóstico. Mayor utilidad cuando se combina con histología del tumor.

Enolasa Neuro-Específica (NSE): proteína citoplásmica con actividad enolasa asociada a células neurales. Supervivencia pobre en pacientes avanzados con niveles elevados

Marcadores séricos:

Deshidrogenasa láctica: niveles elevados pueden reflejar un crecimiento celular súbito o elevada carga tumoral.

GD2: es un disialogangliósido que juega un papel en la progresión acelerada del tumor

Amplificación MYCN: en pacientes con estadios avanzados de enfermedad y está asociado con rápida progresión tumoral y pobre pronóstico. Evidente especialmente en lactantes con estadio IV de enfermedad.^{xiii}

Cariotipo hiperdiploide (DI elevado): asociado a pronóstico favorable en lactantes con neuroblastoma.

Delección cromosómica de pérdida alélica: pobre supervivencia. Fuerte asociación entre la amplificación *MYCN* y delección 1p. En algunos casos de delección 1p no hay amplificación, pero cualquier caso con amplificación tiene delección 1p.^{xiv}

Figura 2. Sistemas de estadificación neuroblastoma

<i>CCSG (EVANS)</i>	<i>POG (ST. JUDE)</i>	<i>INSS</i>
<i>Estadio I:</i> tumor confinado al órgano o estructura de origen.	<i>Estadio A:</i> resección completa del primario con o sin enfermedad residual microscópica. Ganglios linfáticos intracavitarios no adheridos al tumor primario libres de enfermedad. Ganglios adheridos a la superficie o dentro del primario pueden ser positivos. Si el tumor primario está en abdomen o pelvis el hígado debe estar libre de enfermedad.	<i>Estadio I:</i> tumor localizado con resección completa con o sin enfermedad residual microscópica; ganglios linfáticos representativos ipsilaterales negativos microscópicamente para tumor (ganglios adheridos al tumor y resecaados con el primario pueden ser positivos).
<i>Estadio II:</i> tumor que se extiende en continuidad más allá del órgano o estructura de origen sin cruzar línea media. Ganglios linfáticos	<i>Estadio B:</i> tumor primario no resecable microscópicamente. Ganglios e hígado igual que EA.	<i>Estadio 2A:</i> tumor localizado con resección incompleta; ganglios linfáticos no adheridos negativos para tumor

<p>regionales ipsilaterales pueden estar involucrados.</p>		<p>microscópicamente. <i>Estadio 2B:</i> tumor localizado con o sin resección completa, con ganglios linfáticos no adheridos ipsilaterales positivos para tumor. Ganglios linfáticos contralaterales crecidos pero negativos microscópicamente.</p>
<p><i>Estadio III: tumor que se extiende en continuidad más allá de línea media. Ganglios linfáticos regionales pueden estar involucrados bilateralmente.</i></p>	<p><i>Estadio C: completa o incompleta resección del primario. Ganglios intracavitarios no adheridos al primario positivos histológicamente para tumor. Hígado como EA.</i></p>	<p><i>Estadio 3: tumor unilateral no resecable que infiltra cruzando línea media, con o sin ganglios linfáticos regionales involucrados; o tumor unilateral localizado con ganglios linfáticos regionales contralaterales involucrados; o tumor en línea media con extensión bilateral por infiltración (no resecable) o por involucro linfático.</i></p>
<p><i>Estadio IV: enfermedad remota que involucra esqueleto, MO, tejidos blandos y grupos de ganglios linfáticos a distancia (ver EIVS)</i></p>	<p><i>Estadio D: diseminación de la enfermedad más allá de ganglios linfáticos intracavitarios (ganglios extracavitarios, hígado, piel, MO, hueso, etc).</i></p>	<p><i>Estadio 4: cualquier tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos distantes, hueso, MO, hígado, piel y/o otros órganos (excepto los</i></p>

		<i>definidos en estadio 4S).</i>
<i>Estadio IVS: definido como E1 o II, excepto por la presencia de enfermedad remota confinada al hígado, piel o MO (sin mets a hueso).</i>	<i>Estadio DS: lactantes <1 año de edad con estadio IVS de enfermedad.</i>	<i>Estadio 4S: tumor primario localizado (definido como E1, 2A o 2B) con diseminación limitada a piel, hígado y/o MO (limitado a lactantes <1 año de edad).</i>

TRATAMIENTO

1. CIRUGÍA

Se debe desarrollar antes de cualquier tratamiento, con la finalidad de establecer diagnóstico, así como proveer tejido para estudios biológicos. Para estadificar quirúrgicamente e intentar la escisión del tumor sin daño a estructuras vitales.

Criterios recomendados por INSS para estadificación quirúrgico-patológico.

- La resecabilidad del tumor primario o metastásico se determina por localización del tumor, morbilidad, relación a grandes vasos y nervios, presencia de metástasis a distancia y pronóstico global del paciente.^{xv}
- Ganglios linfáticos intracavitarios no adherentes deben ser muestreados.
- En casos de tumores abdominales sin enfermedad metastásica por evaluación clínica, la biopsia de hígado debe llevarse a cabo en la cirugía inicial.^{xvi}

RADIOTERAPIA

El neuroblastoma se caracteriza por ser un tumor radiosensible. Históricamente, se ha utilizado en el neuroblastoma residual, tumores con carga no resecable y enfermedad diseminada. Una indicación clara de radioterapia es para neonatos con estadio 4S de INSS quienes desarrollan disestrés respiratorio secundario a hepatomegalia (Sx de Pepper), para quienes el tratamiento con quimioterapia es inefectivo. Dosis efectivas de 3 a 6 Gy en fracciones múltiples o una sola.

Las dosis aceptadas oscilan entre 15 a 30 cGy dependiendo de la edad del paciente, volumen del tumor y localización. Fracciones de las dosis entre 150 a 400 cGy, dependiendo del volumen del tumor

ENFERMEDAD DE BAJO RIESGO

- Consiste de remoción quirúrgica del tumor primario.
- En el INSS se espera sobrevida libre de enfermedad >90% a pesar de la edad.
- Las recurrencias locales pueden manejarse con una segunda cirugía.
- Aún las recurrencias metastásicas son frecuentemente salvadas con quimioterapia.
- La mayoría de los pacientes con estadio 4S- INSS caen en riesgo bajo.
- Análisis retrospectivos muestran sobrevida global del 57 al 97%.
- Los pacientes con características biológicas favorables deben ser observados estrechamente en su sintomatología (sobre todo <2 meses de edad al dx)
- Aunque pacientes con riesgo intermedio y alto pueden presentar extensión intraespinal y compresión medular; es frecuentemente identificada en pacientes de bajo riesgo.
- La Quimioterapia es más segura y efectiva como modalidad inicial en el manejo de la invasión al canal medular y tiene menor morbilidad a largo plazo que la Qx o RT

ENFERMEDAD DE RIESGO INTERMEDIO

- Quimioterapia de combinación con carboplatino, etopósido (VP16), Ciclofosfamida (CFA) y doxorubicina.
- Régimen que provee más del 90% de efectividad con mínima morbilidad relacionada al tratamiento.

ENFERMEDAD DE RIESGO ALTO

- Históricamente estos pacientes tienen probabilidades de supervivencia de menos del 15%.
- Con tratamientos actuales la sobrevida ha mejorado:
 - Quimioterapia de inducción intensiva.
 - Terapia de consolidación ablativa con rescate de células madre.
 - Tratamiento específico para enfermedad residual mínima.
- TRATAMIENTO DE INDUCCION
 - Inducir la reducción máxima de la carga tumoral en sitios metastásicos o primarios.
- TRATAMIENTO DE CONSOLIDACION
 - Consolidar la respuesta alcanzada durante la inducción, eliminando cualquier remanente tumoral, usualmente con agentes citotóxicos mieloablativos y rescate con células madre.^{xvii}

PRONÓSTICO Y SOBREVIDA EN NUESTRO PAÍS

Un estudio realizado en CMN Siglo XXI revela que el neuroblastoma se presenta en el 80% de los casos en menores de 4 años y en el 36% en menores de 12 meses. Un factor pronóstico importante es la edad de presentación. Se ha sugerido que la presentación en menores de 1 año parece tener un mejor pronóstico, existe correlación con estadios iniciales de la enfermedad hasta en un 40% de los casos con una sobrevida de hasta el 80%, no así para estadios tardíos donde se reporta sobrevida de 27% a 5 años. Por histología se reporta sobrevida de hasta 91% para los tumores diferenciados y 23% para los indiferenciados. Por lo que se considera que los factores pronósticos más importantes siguen siendo los clínicos y los histológicos.

JUSTIFICACIÓN

El neuroblastoma a nivel mundial representa el tumor sólido extracraneal más frecuente en niños. Con incidencia estimada mundial de 8% a 10% de todos los cánceres infantiles. Prevalencia de 1 caso/ 7000 nacidos vivos. En México, su presentación es menos

frecuente, ocupa el 8vo lugar de cáncer en niños, pero el 4to sitio en mortalidad causada por las diferentes neoplasias malignas.

Actualmente en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional “LA RAZA” no se han realizado estudios prospectivos acerca de la evolución de pacientes diagnosticados con neuroblastoma y que han recibido manejo con quimioterapia. Por lo que no se conoce de forma precisa el pronóstico y sobrevida de los pacientes con neuroblastoma tratados en nuestro hospital. Por lo que consideramos importante la realización del protocolo de investigación ya que el neuroblastoma representa el tumor sólido extracraneal más frecuente en la edad pediátrica, además de que cada población se comporta de forma diferente. Al realizar este estudio buscamos el beneficio de nuestros derechohabientes al evaluar el resultado del tratamiento otorgado por el servicio, reflejado en la sobrevida global de los pacientes diagnosticados con neuroblastoma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA/ PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Como sea mencionado con anterioridad el neuroblastoma es una neoplasia muy frecuente en la edad pediátrica, cuyo pronóstico y sobrevida se relaciona con factores como lo son edad al diagnóstico, tipo de tratamiento, localización del tumor primario y estadio al diagnóstico. Los factores ya mencionados se han documentado de forma confiable en estudios de centros oncológicos a nivel mundial. Con este proyecto se busca conocer de forma específica la sobrevida a 10 años y el pronóstico de los pacientes diagnosticados y tratados por neuroblastoma en el servicio de oncología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional LA RAZA. Por lo anterior se plantean las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la Sobrevida a 10 años de los pacientes pediátricos diagnosticados con Neuroblastoma en el Centro Médico Nacional “LA RAZA”?
2. ¿Cuáles son los principales factores que repercuten en el pronóstico de los pacientes pediátricos diagnosticados con Neuroblastoma en el Centro Médico Nacional LA RAZA?

HIPÓTESIS

En los pacientes diagnosticados con neuroblastoma en el Centro Médico Nacional “LA RAZA” la sobrevida a 10 años para enfermedad en estadios iniciales es del 75%, y para estadios tardíos de la enfermedad del 25%. Los factores pronósticos que más repercuten en la sobrevida de los pacientes se relacionan a: 1. Edad de Presentación 2. Estadio de la enfermedad al diagnóstico. 3. Características histológicas del Tumor. Se reporta mejor pronóstico para los pacientes en los que la edad se presenta antes del año de edad, así mismo si se diagnóstica de forma temprana y el tumor histopatológicamente se encuentra bien diferenciado, con abundante estroma y baja tasa de mitosis/cariorrhexis.

OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Conocer los factores pronósticos y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma en el Centro Médico Nacional “La Raza” durante el período de tiempo comprendido en el estudio (10 años).

Objetivos Específicos:

1. Conocer la frecuencia de presentación de neuroblastoma en nuestro medio
2. Describir las características de nuestra población, edad de presentación, estadio al diagnóstico y variedad histológica.
3. Determinar los principales factores pronósticos
4. Conocer la sobrevida a 10 años de este grupo de pacientes

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de realización: CMN LA RAZA

Diseño: cohorte

Por seguimiento: longitudinal

Por el tipo de maniobra: observacional

Por la recolección de datos: retrospectivo

Por el tipo de análisis: descriptivo analítico.

Periodo y población de estudio: se incluirán a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Neuroblastoma tratados en el hospital CMN La RAZA la raza el periodo comprendido entre el 1ro de Enero 2002 al 31 de Diciembre 2012 en el servicio de oncología pediátrica de la UMAE LA RAZA

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos de 0 años a 15 años 11 meses con diagnóstico de Neuroblastoma en el CMN LA RAZA en el periodo de 1ro de Enero del 2002 al 31 de Diciembre del 2012.
2. Pacientes con expediente completo para hacer la recolección de datos

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no se cuente con expediente completo

Criterios de eliminación

1. Que tenga un diagnóstico diferente a Neuroblastoma durante la revisión de expediente

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión detallada del tema, enfocado en los factores pronósticos y sobrevida tanto a nivel internacional, como a nivel nacional. La revisión del tema se llevó a cabo de Mayo a Julio del 2014. Posteriormente de Agosto a Octubre del 2014 se realizó el protocolo de estudio con la información revisada. El estudio se llevó a cabo con los pacientes atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” en edad de 0 a 15 años

11 meses con diagnóstico histopatológico de neuroblastoma en el periodo comprendido de 10 años (del 01 Enero 2002 al 31 de Diciembre 2012). Se tomaron datos como identificación del paciente (nombre y número social), edad, edad y fecha del diagnóstico, fecha de inicio de quimioterapia, fecha de manejo quirúrgico, fecha de inicio de vigilancia oncológica (consulta externa), fecha de última consulta o de defunción dependiendo del caso, estado actual del paciente, número de meses de sobrevida desde el diagnóstico hasta la fecha límite del estudio, tipo de tumor por grados de diferenciación, localización de tumor primario, estadio de acuerdo a clasificación de Evans, clasificación de riesgo de enfermedad al diagnóstico, Tipo de quimioterapia inicial, tipo de cirugía realizada, otros tratamientos como 2da o 3ra línea de quimioterapia, uso de radioterapia o interferón. Todos los datos previos obtenidos a partir de bases de datos como carnets de quimioterapia, expediente clínicos de hospitalización y expediente electrónico de consulta externa del servicio de oncología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza. En algunos casos fue necesario realizar llamadas telefónicas en caso de no obtener los datos necesarios del paciente en el expediente clínico. Una vez reunida la información completa, se procedió al análisis de resultados. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la muestra, frecuencias simples, prueba X², para comparar el porcentaje de respuesta tumoral y variables cualitativas medidas de tendencia central y desviación estándar como medidas de dispersión. El cálculo de sobrevida se realizó de acuerdo al método de Kaplan Meyer, con cálculo de Log Rank Test para definir diferencia entre ambas curvas de sobrevida.^{xviii} Una vez realizado el análisis estadístico se procedió a la redacción de resultados en el mes de Agosto 2015.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido el paciente entre el nacimiento y el momento actual.	Edad en años y meses registrados en el expediente clínico en el momento de la recolección de datos.	Universal	Cuantitativa continua	Años y meses. <12meses >12meses
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las	A partir de la exploración física las características fenotípicas registradas en el	Universal	Cualitativa nominal	Masculino Femenino

	plantas.	expediente.			
Neuroblastoma (enfermedad)	Neoplasia maligna formado en las células nerviosas embrionarias. (Neuroblastos)	Confirmación diagnóstica de la presencia de Neuroblastoma por Biopsia	Independiente	Cualitativa Nominal	Presencia de enfermedad
Localización del tumor	Sitio donde aparece la neoplasia primaria en el organismo.	Ubicación de tumor primario mediante métodos de clínicos o de imagen	Independiente	Cualitativa nominal	Abdominal, Torácica, Cervical
Estadio al Diagnóstico	Grado de afección o progresión de la enfermedad de acuerdo a CCSG	Clasificación de la enfermedad al diagnóstico de acuerdo a CCSG	Independiente	Cualitativa continua	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV Estadio IVS
Tipo de tratamiento	Manejo de Neoplasia maligna de forma multimodal: Quimioterapia, Radioterapia, Cirugía, etc.	Tratamiento otorgado al sujeto de estudio de acuerdo a lo referido en el expediente clínico	Independiente	Cualitativa nominal	Quimioterapia Radioterapia Cirugía
Comorbilidad	Presencia de patologías en el individuo, que difieren del diagnóstico primario	Reporte de otros diagnósticos o complicaciones no asociadas directamente al neuroblastoma	Confusora	Cualitativa nominal	Enfermedades asociadas, toxicidad por QT, Efectos adversos de RT, Complicaciones

		desde el inicio de la enfermedad hasta 10 años después.			de cirugía, Mortalidad por otras causas
Respuesta al tratamiento	Respuesta favorable en la evolución clínica del tumor posterior al inicio de quimioterapia	Respuesta favorable o desfavorable.	Dependiente	Cualitativa nominal	Se tomará en base a la sobrevida. Vivo o muerto
Sobrevida	Proporción de personas vivas a un tiempo especificado.	Tiempo libre de enfermedad posterior al inicio del tratamiento.	Dependiente	Cualitativa continua	Meses de vida posterior al inicio del tratamiento.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que el estudio es meramente descriptivo, se realizó un cálculo de tamaño de muestra por conveniencia, por lo que se estima que con 60 casos consecutivos de neuroblastoma, podremos evaluar los principales factores pronósticos y la sobrevida a 10 años.

Análisis estadístico

Se realizó inicialmente estadística descriptiva con los siguientes pasos.

1. Determinación de la distribución de la muestra, utilizando histogramas de frecuencia y curva de normalidad, gráfico q-q y prueba de shapiro de normalidad.
2. Una vez determinado el tipo de distribución se eligió las medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar y mínimos y máximos respectivamente).
3. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

Aspectos éticos

	MA Y 2014	JUN 2014	JUL 2014	AG O 2014	SEP T20 14	OCT 2014	NO V 2014	JUN 2015	JUL 2015	AG O 2015	SEP T 2015
--	-----------------	-------------	-------------	-----------------	------------------	-------------	-----------------	-------------	-------------	-----------------	------------------

El presente es un estudio observacional, sin riesgo para el paciente según el artículo 17 de la ley general de salud, ya que en este se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos. No se realizó ninguna intervención o modificación intencionada (fisiológica, psicológica y social) en los participantes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

REVISION DE LA LITERATURA	XX	XX	XX								
ELABORACION DE PROTOCOLO				XX	XX	XX					
ENVIO DE PROTOCOLO A COMITE LOCAL							XX	XX			
RECOLECCION DE LA INFORMACION							XX	XX	XX		
ANALISIS DE RESULTADOS									XX	XX	
REDACCION DE LA TESIS										XX	
ENTREGA DE TESIS											XX

FACTIBILIDAD

- Recursos humanos: José Luis Cortez Montes de Oca residente de pediatría del hospital centro médico nacional la raza médicos adscritos al servicio de oncología pediátrica que brinden atención a los pacientes incluidos en el estudio.
- Tutores: Ana Berenice Aguilar Román, oncólogo pediatra adscrito al servicio, Dra. Susana Elizabeth Anaya

Recursos materiales: los recursos materiales utilizados para la realización de este protocolo fueron los siguientes: hoja de recolección de datos, carnet de quimioterapia, expediente clínico y electrónico de los pacientes incluidos en el estudio.

Recursos financieros: los gastos que se generaron durante la investigación los absorberá el investigador.

RESULTADOS

Se incluyeron al estudio un total de 30 pacientes, en la tabla 1 se describen características generales de los pacientes.

La media de edad al diagnóstico en los pacientes fue de 20.8 meses. Así como la sobrevida global correspondió a un 67.4% a 129 meses. La Resección tumoral completa se logró en 1 de 12 casos de estadio IV (8.4%). En estadio III 3 de 8 casos (37.5%). En estadio II 3 de 6 casos (50%) y en estadio I y 4s en el 100% (1 caso).

De acuerdo al tipo de riesgo de enfermedad, se describen los hallazgos de forma resumida en la Tabla 2. En relación a la edad de acuerdo a grupo de riesgo para la enfermedad de bajo riesgo la media de edad al diagnóstico fue de 16 meses. Para la enfermedad de riesgo intermedio la edad media al diagnóstico fue de 10 meses. En enfermedad de alto riesgo la edad media al diagnóstico fue de 34.5 meses.

En lo que respecta al grado de diferenciación tumoral se describen las características encontradas en a tabla 3. La media de edad al diagnóstico en tumores poco diferenciados fue de 18.3 meses. La media de edad al diagnóstico en tumores indiferenciados fue de 25.7 meses. En el ganglioneuroblastoma la media de edad al diagnóstico fue de 21.4 meses. La media de edad al diagnóstico en tumores diferenciados fue de 15.4 meses.

Los resultados obtenidos de acuerdo a la localización están detallados en la tabla 4. La edad media al diagnóstico fue de 30.5 meses para tumores retroperitoneales, en los tumores paravertebrales fue de 14.5 meses y en relación a los tumores suprarrenales fue de 23.6 meses.

La media de edad al diagnóstico fue de 20.8 meses, siendo la mínima 2 meses y la máxima 95 meses. La sobrevida global media fue de 67.4% a 129 meses hasta el alta del servicio. Siendo el intervalo 1 a 129 meses (IC: 95%). En el estudio se encontraron 9 casos de Defunción (30%) de los cuales la sobrevida mínima fue 1 mes y la máxima de 37 meses. 70% de los casos se documentaron actualmente vivos. De los pacientes que fallecieron se encontraron 4 de 16 (25%) de sexo masculino y 5 de 14 (35.7%) de sexo femenino.

De acuerdo a método Kaplan-Meyer La sobrevida por sexo en masculinos fue de 72.2% a 129 meses y en femeninos 61.9% a 127 meses De acuerdo a grado de diferenciación 8 de las 9 defunciones pertenecieron al grupo de tumores indiferenciados

(88.9%) sobreviva de 11.1% a 56 meses, no se registraron defunciones en el grupo de tumores poco diferenciados y solo 1 defunción al grupo de tumores bien diferenciados (11.1%) con sobrevivida de 75% a 129 meses.

En cuanto a la localización tumoral fallecieron: 5 de los 11 tumores de localización suprarrenal con sobrevivida para este grupo de 49.1% a 129 meses, 2 de 11 casos de localización paravertebral con sobrevivida de 80.8% a 128 meses y 2 de 6 de localización retroperitoneal con sobrevivida de 62.5% a 125 meses. Siendo la mayor mortalidad para los tumores suprarrenales y describiendo mediana de sobrevivida en 25 meses.

En los estadios de enfermedad al diagnóstico las 9 defunciones pertenecieron al estadio IV en 9 de 12 pacientes representando este grupo una sobrevivida de 19.4% a 127 meses. En cuanto a los 2 casos que requirieron manejo con interferón y radioterapia, se reportó defunción de ambos pacientes.

La sobrevivida en pacientes que recibieron 2da línea de quimioterapia fue de 29.2% a 125 meses en 8 pacientes. La sobrevivida en pacientes que recibieron 3ra línea de quimioterapia fue 25% a 24 meses ya que solo un paciente sobrevivió (P:0.014). Todos los casos que fallecieron pertenecían al grupo de enfermedad de alto riesgo, 9 defunciones de 21 pacientes con una sobrevivida de 54.2% a 127 meses. Así mismo las 9 defunciones registradas se incluyeron en el grupo de pacientes que registró resección tumoral incompleta, en este grupo de pacientes la sobrevivida encontrada fue de 51% a 129 meses

ANÁLISIS

Tras analizar los resultados obtenidos en el estudio, obtenemos las siguientes conclusiones:

1.-El total de defunciones representa una tercera parte de pacientes (30%). Y una sobrevivida a 10 años del 70%. Siendo el mayor porcentaje de mortalidad en el sexo femenino en relación al sexo masculino. Esto probablemente justificado por que se encontró mayor incidencia de tumores indiferenciados y estadios más avanzados al diagnóstico en pacientes de sexo femenino. Así mismo la edad de presentación fue mayor en niñas en relación a niños. Pero el sexo no mostró ser un factor determinante en el pronóstico de la enfermedad.

2. Los tumores indiferenciados mostraron mortalidad más alta en relación al Ganglioneuroblastoma y a los tumores más diferenciados. Los tumores indiferenciados y poco diferenciados se encontraron en pacientes de mayor edad a diferencia de los bien diferenciados. Así mismo los tumores diferenciados y Ganglioneuroblastoma se beneficiaron de mayor porcentaje de resección tumoral completa en relación a los indiferenciados. Estos últimos además con mayor incidencia en niños menores de 2 años. Siendo este un factor pronóstico significativo para la enfermedad.
3. Los tumores suprarrenales y Retroperitoneales mostraron mayor índice de mortalidad igualmente asociados a edad de presentación mayor a 2 años y asociados a tumores de características indiferenciados. Pero la localización no resultó ser significativa en el pronóstico de sobrevida a la enfermedad.
4. La enfermedad de alto riesgo se presentó más frecuentemente en niños mayores de 2 años. Así mismo asociados a estadio al diagnóstico más severo. Y se mostró asociada a mayor mortalidad siendo un factor importante en el pronóstico.
5. El estadio al diagnóstico también se mostró como un factor significativo en el pronóstico de la enfermedad, siendo el Estadio IV el de mayor mortalidad y el que se presentó en pacientes de mayor edad.

En relación lo referido a la literatura se concluye que la edad al diagnóstico es quizá el factor pronóstico más importante, En nuestro estudio se encontró que a mayor edad se asocian factores como tumores menos diferenciados, enfermedad de alto riesgo y estadios más avanzados que mostraron menor sobrevida en relación a otros factores, a menor edad de presentación se encontró mayor posibilidad de sobrevida. entre otros factores asociados, los tumores de localización suprarrenal y retroperitoneal, los tumores indiferenciados y los de estadio IV al diagnóstico representan menor sobrevida a la enfermedad.

Los tratamientos con 2da y 3ra línea de quimioterapia, la radioterapia y el manejo con interferón no mostraron mejorar el pronóstico en pacientes mayores de 2 años, con tumores indiferenciados o en estadios IV.

La Resección completa del tumor se asocia a mayor sobrevida, en relación a la resección incompleta. Siendo este un factor pronóstico importante descrito en nuestro estudio.

Con lo anterior concluimos que el diagnóstico oportuno de esta patología a edades tempranas representa una importante estrategia para mejorar la sobrevida en los pacientes con neuroblastoma. Así mismo la detección oportuna se asocia a tumores de menor tamaño que pueden ser completamente resecaos, enfermedad de bajo riesgo y estadios menos avanzados de enfermedad, factores que también influyen en la sobrevida de la enfermedad. Por otro lado factores pronóstico como la diferenciación tumoral, no son beneficiados de una detección oportuna ya que eso está condicionado por otros mecanismos de formación del tumor. Aún así una exploración clínica minuciosa así como el conocimiento adecuado de los signos y síntomas de la enfermedad son herramientas esenciales para el diagnóstico y tratamiento oportuno, mejorando de forma de forma importante la sobrevida en los pacientes.

DISCUSIÓN

El hecho de que la edad de presentación, la diferenciación tumoral y la resección tumoral completa representen en nuestro estudio factores de suma importancia en el pronóstico para sobrevida de los pacientes, correlaciona completamente lo descrito en la literatura con nuestros resultados. La enfermedad localizada, a menor estadio clínico representa la oportunidad de cirugía de resección completa, la cual también representa un factor pronóstico favorable tanto en nuestro estudio como en la literatura, en contraparte, los pacientes con resección tumoral incompleta presentan una sobrevida usualmente mala. Los pacientes en estadio IV de Evans generalmente tienen una mala sobrevida, para mejorar la misma deben beneficiarse con esquemas adecuados de quimioterapia inicial. El manejo del neuroblastoma a sufrido de varios cambios y estrategias, como lo es el uso de interferón. En México no se han hecho estudios sobre el papel de la inmunoterapia para mejorar la sobrevida (Interferón) aunque se reportan estudios realizados en la universidad de Alabama con buenos resultados para pacientes con recidiva o estadios avanzados. En nuestro estudio se requiere mayor cantidad de pacientes para analizar este manejo como un factor pronóstico con significancia válida.

Concluyendo, la sobrevida mostrada en pacientes con estadio avanzado de la enfermedad, así como aquéllos mayores de 1 año y los que presentan por histología un tumor indiferenciado, sigue siendo mala, Siendo estos factores de mayor impacto para la sobrevida en estos paciente, acorde a lo reportado por la literatura universal. Por lo que los

factores ya mencionados deben ser incondicionalmente considerados en la estrategia terapéutica en pacientes con neuroblastoma. Se deben intentar nuevas estrategias terapéuticas para obtener mejores resultados, por lo que deberán probarse tratamientos con nuevas drogas en un mayor número de pacientes con neuroblastoma para probar su beneficio.

ANEXOS

TABLA 1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio		
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
PACIENTES POR SEXO		
Masculino	16	53.3
Femenino	14	46.7
GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL		
Neuroblastoma Indiferenciado	9	30
Neuroblastoma poco diferenciado	9	30
Neuroblastoma diferenciado	5	16.7
Ganglioneuroblastoma	7	23.3
LOCALIZACIÓN DE TUMOR PRIMARIO		
Suprarrenal	11	36.7
Paravertebral	11	36.7
Retroperitoneal	6	20
Cervical	1	3.3
Parafaríngeo	1	3.3
ESTADIO DE ENFERMEDAD		
Estadio I	3	10
Estadio II	6	20
Estadio III	8	26.7
Estadio IV	12	40
Estadio 4s	1	3.3
RIESGO DE ENFERMEDAD		
Riesgo Bajo	9	30
Riesgo Intermedio	10	33.3
Riesgo Alto	11	36.7
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA		
VCE	9	30
VCCCE	16	53.4
VCE/VCCCE	4	13.3
ICE+VCR	1	3.3
QUIMIOTERAPIA DE 2DA LÍNEA		
POR ESQUEMA		
CDDP+IFM+EPI	1	3.3
IR + VCR	1	3.3
VIP	2	6.6
ICE	2	6.6

CFM+ VP16+ CBDP	1	3.3
VB + CBDP	1	3.3
QUIMIOTERAPIA DE 3RA LÍNEA	5	16.7
POR ESQUEMA		
IR + CDDP + IFM	1	3.3
VIP + ATRA	1	3.3
VINORELBINA	1	3.3
ICE	2	6.6
RESECCIÓN QUIRÚRGICA		
Completa	11	36.7
Incompleta	19	63.3
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA		
Total	2	6.6
TRATAMIENTO CON INTERFERON		
Total	2	6.6
TOTAL DE PACIENTES:	30	100

VCE: Vincristina + Ciclofosfamida + Epirubicina. VCCCE: Vincristina+ Ciclofosfamida (3ciclos) +Epirubicina. ICE: Ifosfamida + Carboplatino + Etopósido. VIP: Etopósido, Ifosfamida, Cisplatino. VCR: Vincristina. CDDP: Cisplatino. IFM: Ifosfamida. EPI: Epirubicina. IR: Irinotecan. VP16: Etopósido, CBDP: Carboplatino. VB: Vinblastina ATRA: Ácido Transretinoico

GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL	NUMERO DE PACIENTES POR RIESGO DE ENFERMEDAD (PORCENTAJE)		
	RIESGO BAJO (9pac.)	RIESGO INTERMEDIO (10pac.)	RIESGO ALTO (11pac.)
Neuroblastoma Indiferenciado	0	2(6.7%)	7(23.3%)
Neuroblastoma poco diferenciado	1(3.3%)	5(16.7%)	3(10%)
Neuroblastoma diferenciado	4(13.3%)	0	1(3.3%)
Ganglioneuroblastoma	4(13.3%)	3(10%)	0
LOCALIZACIÓN DE TUMOR PRIMARIO			
Suprarrenal	1(3.3%)	4(13.3%)	6(20%)
Paravertebral	4(13.3%)	5(16.7%)	2(6.7%)
Retroperitoneal	2(6.7%)	1(3.3%)	3(10%)
Cervical	1(3.3%)	0	0
Parafaríngeo	1(3.3%)	0	0
ESTADIO DE ENFERMEDAD			
Estadio I	3(10%)	0	0
Estadio II	6(20%)	0	0
Estadio III	0	7(23.3%)	1(3.3%)
Estadio IV	0	2(6.7%)	10(33.3%)
Estadio 4s	0	1(3.3%)	0
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE			

PRIMERA LÍNEA UTILIZADO			
VCE	1(3.3%)	4(13.3%)	4(13.3%)
VCCCE	7(23.3%)	5(16.7%)	4(13.3%)
VCE/VCCCE	1(3.3%)	1(3.3%)	2(6.7%)
ICE+VCR	0	0	1(3.3%)
QUIMIOTERAPIA DE 2DA LÍNEA			
TOTAL	1(3.3%)	1(3.3%)	6(20%)
QUIMIOTERAPIA DE 3RA LÍNEA			
TOTAL	0	0	5(16.7%)
RESECCIÓN QUIRÙRGICA			
Completa	6(20%)	4(13.3%)	1(3.3%)
Incompleta	3(10%)	6(20%)	10(33.3%)
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA			
Total	0	0	2(6.7%)
TRATAMIENTO CON INTERFERON			
Total	0	0	2(6.7%)

1VCE: Vincristina + Ciclofosfamida + Epirrubicina. VCCCE: Vincristina+ Ciclofosfamida (3ciclos) +Epirrubicina. ICE: Ifosfamida + Carboplatino + Etopósido. VIP: Etopósido, Ifosfamida, Cisplatino. VCR: Vincristina. CDDP: Cisplatino. IFM: Ifosfamida. EPI: Ep

TABLA 3. Descripción por grado de diferenciación tumoral

NUMERO DE PACIENTES GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL (PORCENTAJE)				
LOCALIZACIÓN DE TUMOR PRIMARIO	Indiferenciado (9 casos)	Poco diferenciado (9casos)	Bien diferenciado (5casos)	Ganglioneuroblastoma(7casos)
Suprarrenal	4(13.3%)	4(13.3%)	1(3.3%)	2(6.7%)
Paravertebral	3(10%)	4(13.3%)	1(3.3%)	3(10%)
Retroperitoneal	2(6.7%)	1(3.3%)	1(3.3%)	2(6.7%)
Cervical	0	0	1(3.3%)	0
Parafaríngeo	0	0	1(3.3%)	0
ESTADIO DE ENFERMEDAD				
Estadio I	0	0	1(3.3%)	2(6.7%)
Estadio II	0	1(3.3%)	3(10%)	2(6.7%)
Estadio III	1(3.3%)	4(13.3%)	0	3(10%)
Estadio IV	8(26.7%)	3(10%)	1(3.3%)	0
Estadio 4s	0	1(3.3%)	0	0
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA UTILIZADO				
VCE	4(13.3%)	4(13.3%)	1(3.3%)	0
VCCCE	4(13.3%)	3(10%)	2(6.7%)	7(23.3%)
VCE/VCCCE	0	2(6.7%)	2(6.7%)	0
ICE+VCR	1(3.3%)	0	0	0
QUIMIOTERAPIA DE 2DA LÍNEA				
TOTAL	5(16.7%)	1(13.3%)	2(6.7%)	0
QUIMIOTERAPIA DE 3RA LÍNEA				
TOTAL	3(10%)	1(3.3%)	1(3.3%)	0
RESECCIÓN QUIRÚRGICA				
Completa	1(3.3%)	3(10%)	1(3.3%)	6(20%)
Incompleta	8(26.7%)	6(20%)	4(13.3%)	1(3.3%)
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA				
Total	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0
TRATAMIENTO CON INTERFERON				
Total	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0

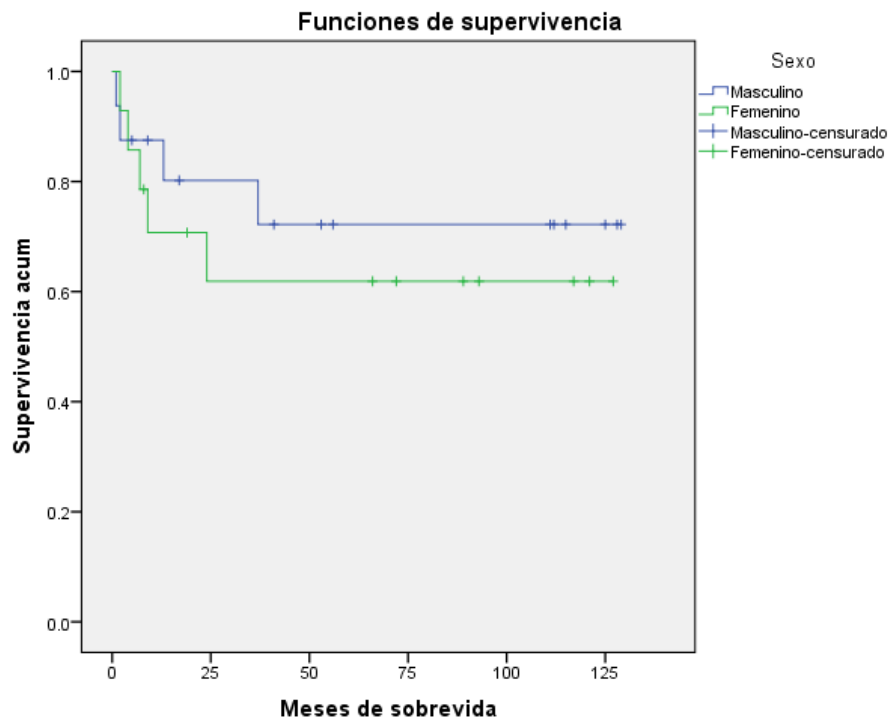
TABLA 4. Descripción por localización de tumor primario

GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL	NUMERO DE PACIENTES POR LOCALIZACIÓN DE TUMOR PRIMARIO (PORCENTAJE)			
	Suprarrenal (11 casos)	Paravertebral (11 casos)	Retroperitoneal (6 casos)	Parafaríngeo y Cervical (2 casos)
Neuroblastoma indiferenciado	4(13.3%)	3(10%)	2(6.7%)	0
Neuroblastoma poco diferenciado	4(13.3%)	4(13.3%)	1(3.3%)	0
Neuroblastoma diferenciado	1(3.3%)	1(3.3%)	1(3.3%)	2(6.7%)
Ganglioneuroblastoma	0	3(10%)	1(3.3%)	0
ESTADIO DE ENFERMEDAD				
Estadio I	0	1(3.3%)	0	1(3.3%)
Estadio II	1(3.3%)	3(10%)	1(3.3%)	1(3.3%)
Estadio III	2(6.7%)	5(16.7%)	1(3.3%)	0
Estadio IV	7(23.3%)	2(6.7%)	3(10%)	0
Estadio 4s	1(3.3%)	0	0	0
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA UTILIZADO				
VCE	4(13.3%)	3(10%)	2(6.7%)	0
VCCCE	6(20%)	6(20%)	3(10%)	1(3.3%)
VCE/VCCCE	1(3.3%)	2(6.7%)	0	1(3.3%)
ICE+VCR	0	0	1(3.3%)	0
QUIMIOTERAPIA DE 2DA LÍNEA				
TOTAL	3(16.7%)	2(6.7%)	3(10%)	0
QUIMIOTERAPIA DE 3RA LÍNEA				
TOTAL	2(6.7%)	1(3.3%)	2(6.7%)	0
RESECCIÓN QUIRÚRGICA				
Completa	3(10%)	4(13.3%)	2(6.7%)	1(3.3%)
Incompleta	8(26.7%)	7(23.3%)	4(13.3%)	1(3.3%)
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA				
Total	1(3.3%)	1(3.3%)	0	0
TRATAMIENTO CON INTERFERON				
Total	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0

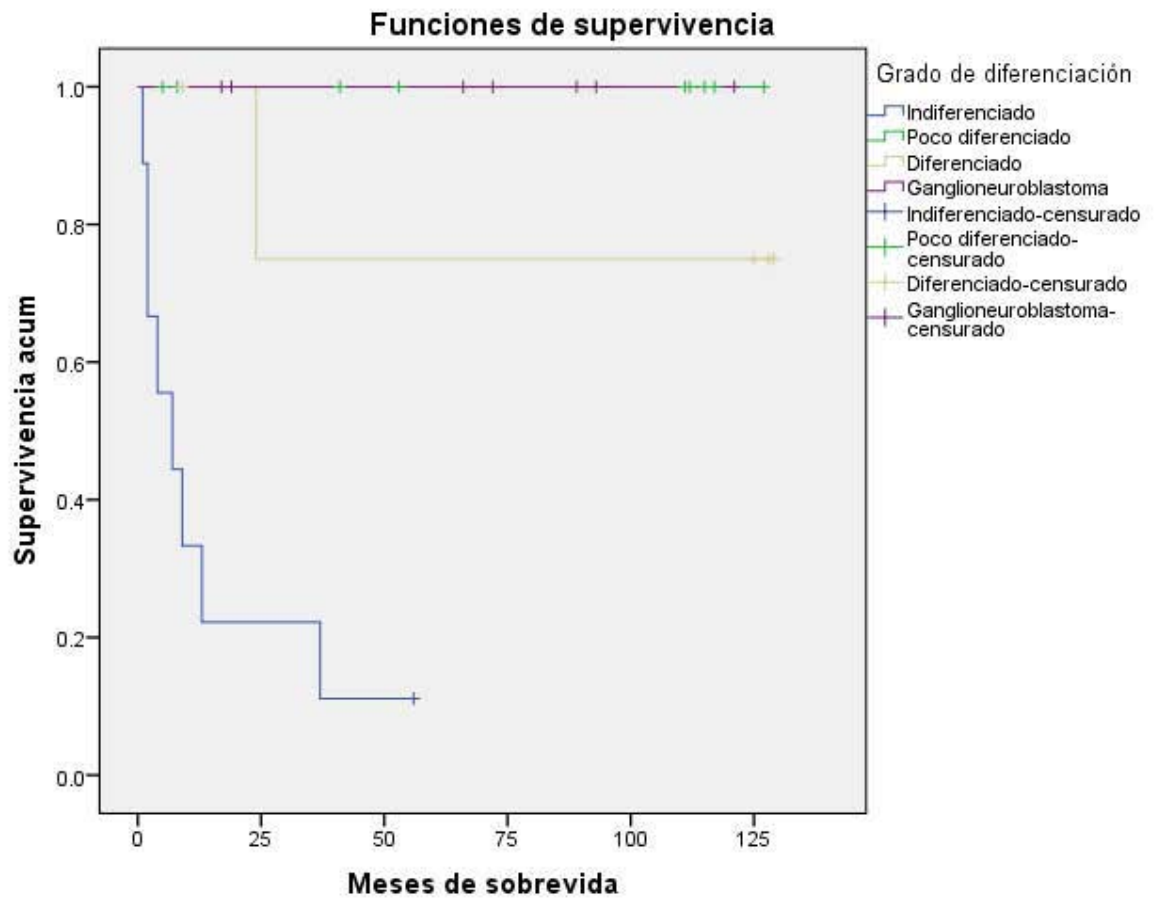
Tabla 5. Descripción por edad y meses de sobrevida

	Pacientes	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad al diagnóstico	30	2	95	20.80	19.080
Meses de sobrevida	30	1	129	57.07	49.245

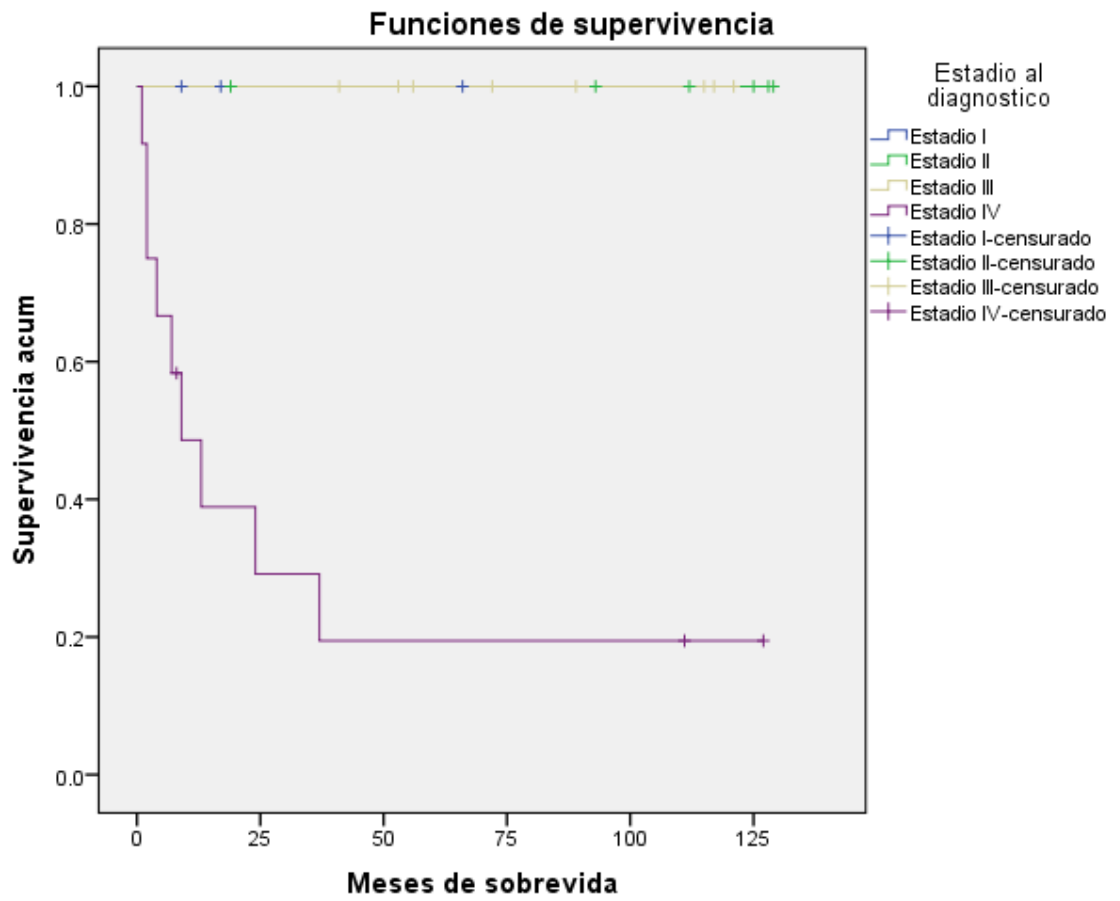
Gráfica1. Sobrevida por Sexo



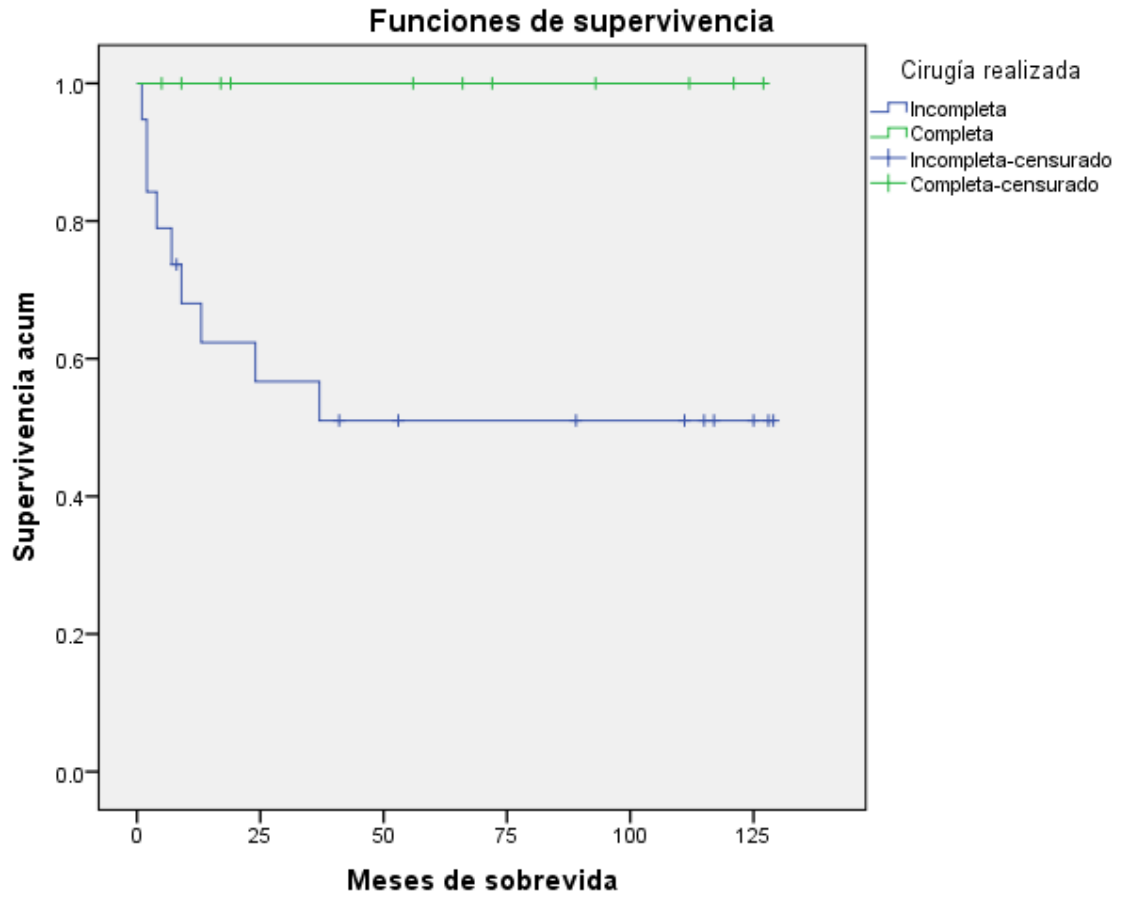
Gráfica 2. Sobrevida por grado de diferenciación



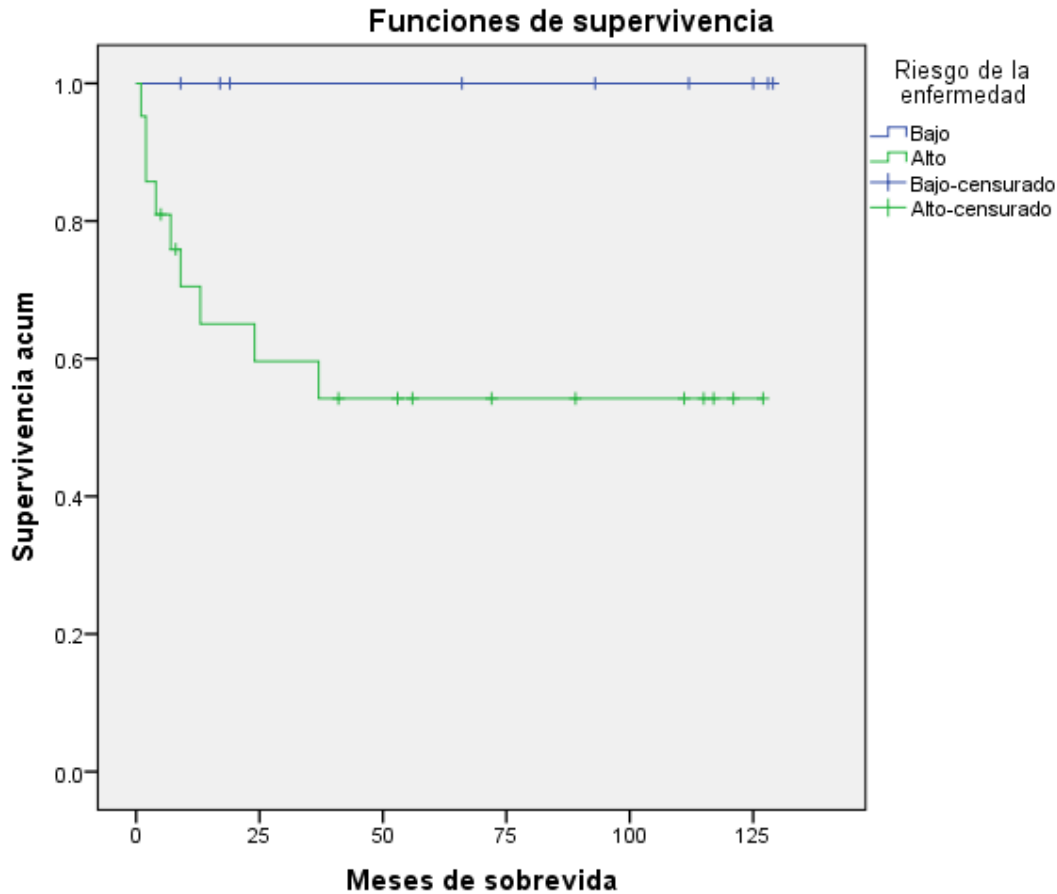
Gráfica 3. Sobrevida por estadio al diagnóstico



Gráfica 4. Sobrevida por cirugía realizada



Gráfica 5. Sobrevida por riesgo de enfermedad



BIBLIOGRAFÍA

ⁱ Enrique Lopez Aguilar, Neuroblastoma: factores pronósticos y sobrevida. Experiencia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y revisión de la literatura, Rev Mexicana de pediatría, 2003 78(1)1-5

ⁱⁱ Phillip A. Pizzo MD, PRINCIPLES AND PRACTICE OF PEDIATRIC ONCOLOGY, 4th Ed. p573-599

ⁱⁱⁱ M. D. ANDERSON, Pediatric Oncology, CANCER CARE SERIES, 18th Ed. p82-96

^{iv} Phillip Lankowsky, Manual of Pediatric Hematology and Oncology, , 4th Ed p530-547

^v Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al., The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report, J Clin Oncol. 2009 Jan 10; 27(2):298-303

^{vi} Fieke Lamers, Targeted BCL2 inhibition effectively inhibits neuroblastoma tumour growth, European Journal of Cancer(2012)48, 3093–3103

^{vii} McHugh K, Renal and adrenal tumours in children, Cancer Imaging. 2007 Mar 5; 7:41-51.

^{viii} George RE, Variend E, Cullinane. Relationship between histopathological features, MYCN amplification and prognosis. Med Pediatr Oncol 2001;36:169-176

^{ix} Michael B. Armstrong, N-Myc Differentially Regulates Expression of MXI1 Isoforms in Neuroblastoma, NEOPLASIA Vol. 15 (12) 2013 pp. 1363–1370

^x Shimada H, Stram DO, Chatten J, et al. Identifications of subsets of neuroblastoma by combined histopathologic and N-myc analysis. J Natl Cancer Inst 1995;87:1470-1476

^{xi} Rudnick E, Khakoo Y, Antunes N, Seeger R, Brodeur G. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: A report from the Children Cancer Group Study. Med Pediatr Oncol 2001;36:612-622

-
- xii. Park JR, Eggert A, Caron H, Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 97-120.
- ^{xiii} Ambros PF, Ambros IM, Kerbl R, Luegmayr A, rumpler S. Intratumoral Heterogeneity of 1p deletions and MYCN amplification in neuroblastomas. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:1-4
- ^{xiv} Santana VM, Furman WL, McGregor LM, Billups CA, Disease control intervals in high risk neuroblastoma, *Cancer* 2008 Jun 15; 112 (12): 2796-801
- ^{xv} Rubie H, Plantaz D, Coze C, Michon J. Localized and unresectable neuroblastoma in infants: Excellent outcome with primary chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:247-250.
- ^{xvi} Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 1; 27(7):1007-13
- ^{xvii} Mullasery D, Dominici C, Jesudason EC, McDowell H, Losty PD, Neuroblastoma: contemporary management, *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2009 Dec; 94(6):177-85
- ^{xviii} Dawson DL, Trapp RG. *Bioestadística médica. En: métodos para analizar datos de supervivencia.* Ed. Appleton and Lange, 1990:215-25.