



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

APLICACIÓN DE NUEVA ESCALA DE ESTADIFICACIÓN DEL NEUROBLASTOMA BASADA EN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE FACTORES DE RIESGO RADIOLÓGICOS Y SU RELACIÓN CON EL DESENLACE POSTQUIRÚRGICO DE LOS PACIENTES TRATADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.



TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. CARLOS GUTIÉRREZ AVALOS



DIRECTOR DE TESIS

DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

APLICACIÓN DE NUEVA ESCALA DE ESTADIFICACIÓN DEL
NEUROBLASTOMA BASADA EN LA PRESENCIA O AUSENCIA
DE FACTORES DE RIESGO RADIOLÓGICOS Y SU RELACIÓN
CON EL DESENLACE POSTQUIRÚRGICO DE LOS PACIENTES
TRATADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ.

PRESENTA:

DR. CARLOS GUTIÉRREZ AVALOS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del Dr. Pablo Lezama del Valle.

Dr. Pablo Lezama del Valle

Jefe del Departamento de Cirugía Oncológica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dedicatorias

A quienes siempre me han permitido elegir mi camino, a quienes siempre han estado a mi lado y me han enseñado a conducirme con temple, fortaleza, justicia y prudencia, a mis padres.

A mis hermanos Luis y Fernando, los cuales me incitan a seguir en esta aventura y los cuales extraño todo el tiempo.

A Carolina, mi mejor amiga, mi compañera, quien ha estado conmigo desde siempre, no me imagino haber llegado hasta aquí sin ella.

Al Doctor Pablo Lezama del Valle por aceptarme como su estudiante, por guiarme con paciencia a travez del sendero de la investigación y por compartir lo más valioso que un medico puede tener, su tiempo.

A la Doctora Romero por esas largas jornadas frente a la pantalla y a esos ojos que desentascaran los males que afectan la salud de los niños de nuestro país.

A este lugar único en nuestro país donde todos trabajan en conjunto, con un mismo fin, en donde se lucha por la vida de día y de noche, donde la ciencia, los sentimientos y el trabajo físico se conjuntan para lograr un despertar, el movimiento de un dedo o una sonrisa, ese lugar en donde podemos llorar de tristeza y de felicidad el mismo día y que nos da esperanza, ese lugar llamado Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Contenido:

Hoja de firmas.....	2
Dedicatorias.....	3
Resumen.....	5
Introducción.....	6
Marco teórico.....	7
Antecedentes.....	20
Planteamiento del problema.....	24
Pregunta de investigación.....	25
Justificación.....	26
Objetivos generales y específicos.....	28
Métodos.....	29
Consideraciones éticas.....	40
Plan de análisis estadístico.....	41
Descripción de variables.....	43
Resultados.....	46
Discusión	52
Conclusión.....	57
Cronograma de actividades	58
Referencias bibliográficas	59
Limitación del estudio.....	62
Anexos.....	63

Resumen

El neuroblastoma es una enigmática enfermedad; algunos tumores desaparecen espontáneamente sin ningún tratamiento, mientras que otros avanzan con un desenlace fatal a pesar de la aplicación de la terapia más moderna. Sin embargo, factores pronósticos específicos pueden predecir con exactitud si los niños tienen una enfermedad de buen o de mal pronóstico al momento del diagnóstico y en este aspecto el estadio clínico es actualmente el factor pronóstico más significativo y relevante. Por lo tanto, es de suma importancia realizar una estadificación de la enfermedad adecuada para la evaluación de riesgos y la selección del tratamiento óptimo para cada paciente de forma individual. En el 2009, el Grupo de Internacional de Riesgo de Neuroblastoma (INRG por sus siglas en ingles) propuso como proyecto un nuevo sistema de clasificación diseñado para la estadificación del tumor antes de cualquier tratamiento, incluyendo la cirugía. En comparación con el enfoque del Sistema Internacional de Estadificación de Neuroblastoma (INSS por sus siglas en ingles), que es actualmente el más utilizado, el enfoque ha cambiado de utilizar los hallazgos quirúrgicos patológicos a utilizar hallazgos radiológicos. El nuevo Sistema de estadificación INRG incluye dos etapas de la enfermedad localizada, que dependen de la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos (IDRFs por sus siglas en ingles). Los IDRFs son características específicas detectadas en los estudios de imagen al momento del diagnóstico. Se prevé que el uso de nomenclatura normalizada contribuirá sustancialmente a la estadificación más uniforme de la enfermedad y por lo tanto facilitara las comparaciones de los ensayos clínicos llevados a cabo en diferentes partes del mundo. (1) (3)

Introducción

Los tumores del grupo de los neuroblastomas (tumores neuroblásticos) son tumores embrionarios del sistema nervioso simpático, derivan de la cresta neural y surgen en la médula adrenal, ganglios simpáticos paravertebrales y del sistema simpático paraganglionar, como el órgano de Zuckerkandl. Estas células primitivas de la cresta neural pueden migrar durante el desarrollo fetal, explicando así los múltiples sitios anatómicos donde se presenta este tumor, variando por lo tanto su localización y presentación clínica. La mayoría de los neuroblastomas crecen en el abdomen, pudiendo diseminarse por vía linfática y hematógena, esta última principalmente a médula ósea, hueso, hígado y piel. (1)

Las características clínicas y biológicas del neuroblastoma han sido usadas para desarrollar tratamientos basados en el riesgo. Pacientes con estadios bajos de la enfermedad pueden ser tratados con cirugía únicamente. Pacientes con características de riesgo intermedio tienen un excelente pronóstico después del tratamiento con cirugía y un curso relativamente corto de dosis estándar de quimioterapia. Estudios internacionales han llegado a la conclusión de que los pacientes con neuroblastoma deben ser estadificados en el momento del diagnóstico sobre la base de criterios de imagen reproducibles. Un grupo internacional ha utilizado la ausencia de factores de riesgo radiológicos (IDRFs) para seleccionar pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico primario. Por lo tanto, se prevé que el conocimiento acumulado sobre la base del concepto de IDRFs se convertirá en una parte integral de la planificación del protocolos de tratamiento, como para el tratamiento de pacientes de forma individual. (3)

Marco teórico

Los tumores de la cresta neural son aquellos que derivan de las simpatogonias, que son células embrionarias pluripotenciales que pueden diferenciarse en: células ganglionares, feocromocitos y tejido neurofibroso, emigran desde la cresta neural a lo que serán en el feto los ganglios simpáticos y la médula adrenal; por este motivo los tumores derivados de ellas pueden asentar en las glándulas suprarrenales o bien en los ganglios simpáticos a lo largo de todo el eje espinal, desde el cuello hasta el sacro. El neuroblastoma es el tumor sólido más frecuente en la infancia después de los tumores del sistema nervioso central, representa entre el 7 y 10% de los tumores infantiles y tiene una incidencia de 10 casos por millón de nacimientos y por año, y es la causa del 15% de mortalidad en niños con cáncer.

Ocurre más frecuentemente en niños menores de 5 años pero puede presentarse desde el periodo neonatal hasta niños mayores. La mitad de los casos diagnosticados están entre 1 y 4 años de edad.

Su causa es desconocida y, aunque poco frecuentemente se asocia a determinadas enfermedades. También, existen raros casos familiares de herencia autosómica dominante, asociados a la presencia de un oncogén (Anaplastic Lymphoma Kinasa). La mayoría de los neuroblastomas son esporádicos. Su comportamiento es difícil de prever, ya que algunos tienden a la regresión espontánea y otros tienden a madurar. Otros tienen un comportamiento agresivo; de tal manera que, casi la mitad de los casos tienen metástasis en el momento del diagnóstico y presentan una mortalidad muy elevada.

Patogenia

La célula tumoral se origina en las células embrionarias, los neuroblastos y se piensa que uno de los mecanismos que conducen al desarrollo tumoral es un fallo en la respuesta a las señales de diferenciación y maduración. Los nódulos neurob-

lásticos presentes en la glándula suprarrenal en la vida fetal generalmente regresan espontáneamente a las 17-18 semanas de gestación. Cuando algunos de estos nódulos persisten, son el origen del desarrollo tumoral y el desequilibrio en su maduración o diferenciación puede suceder en distintas etapas, de ello se derivan las distintos grados de madurez de estos tumores.

Anomalías cromosómicas y moleculares

En los últimos años se han identificado múltiples anomalías cromosómicas y moleculares en los pacientes con neuroblastoma que han sido evaluadas para determinar su significado y su valor pronóstico.

N-MYC es un oncogén que se sobre expresa en el 25% de los casos de neuroblastoma, amplificando el brazo distal del cromosoma 2. Es el marcador más importante y de valor pronóstico desfavorable, reconocido por todos los grupos de estudio del neuroblastoma. Es más frecuente en casos con estadio avanzado. Los pacientes con NMYC ampliado tienden a tener una progresión más rápida del tumor y peor pronóstico, incluso cuando coexisten otros factores favorables, como el estadio localizado o 4s.

La delección del brazo corto del cromosoma 1 es la anomalía cromosómica más frecuente (35%) y confiere mal pronóstico. En esta región existen genes supresores que controlan la diferenciación del neuroblasto. Se ha descrito una asociación entre la delección del cromosoma 1p y la amplificación del NMYC. El índice de ADN es un test que se correlaciona con la respuesta al tratamiento en lactantes. Si existe hiperploídia, tiene mejor respuesta que si es el índice de ADN es menor de 1, en este caso la respuesta al tratamiento es peor. Este índice no tiene significación pronóstica en niños mayores.

La ganancia del 17q es muy frecuente y ocurre en el 90% de los neuroblastomas, no está bien establecido su valor pronóstico, actualmente en estudio. Delección del cromosoma 11 se observa en el 20% de los NB y con frecuencia se asocia a estadios avanzados sin amplificación del NMYC ni alteraciones en el cromosoma 1. Recientemente, se ha perfilado como gen supresor del tumor. Se ha visto asociado

a menor supervivencia, derivada de la progresión del tumor y a la inestabilidad cromosómica. Se encuentra en niños mayores con inicio tardío de la enfermedad. WT1 muestra una significativa asociación entre neuroblastoma clínicamente agresivo y con elevada posibilidad de recaída. Tres genes receptores de neurotrofina TrKA, TrKB y TrKC son tirosinquinazas que codifican un receptor del factor de crecimiento neuronal (NGF). En niños menores de 1 año con alta expresión de TrKA se correlaciona con buen pronóstico, especialmente en estadios 1, 2 y 4s. En contraste con TrKB, que se expresa en tumores con amplificación del NMYC y esta asociación puede representar una vía autocrina de supervivencia tumoral. Genes aberrantes silenciadores de genes supresores pueden ocurrir debido a la alteración de los patrones de metilación y podrían alterar las vías de apoptosis normales. Otro marcador biológico de valor pronóstico desfavorable es la falta de expresión de una glicoproteína (CD44) en la superficie de la célula tumoral, la P-glicoproteína, que con la proteína multidrogo resistencia (MRP) son proteínas que confieren resistencia a las drogas y que actualmente están siendo estudiadas como nuevas dianas terapéuticas. (7)

Anatomía patológica

Las células pluripotenciales simpáticas emigran para formar los diferentes órganos del sistema nervioso simpático. Las glándulas suprarrenales contienen células cromafines productoras de catecolaminas y neuropéptidos. Histológicamente los tumores de la cresta neural pueden ser clasificados como: ganglioneuromas (GN), ganglioneuroblastomas (GNB) y neuroblastomas (NB).

Los NB indiferenciados están compuestos por células pequeñas redondas que se tiñen de azul y forman nidos en la matriz fibrovascular; típicamente, se disponen formando rosetas características de Homer-Wright, estas pseudorrosetas se pueden observar en el 15-50% de las muestras tumorales y pueden describirse como neuroblastos que rodean procesos neuronales eosinofílicos que son neuropilos. El tumor muestra típicamente células pequeñas uniformes con escaso citoplasma y núcleo hiper cromático. Los neuropilos son un patrón muy fino de procesos celulares que se extienden con aspecto de ser extracelulares, aunque

corresponden a extensiones de la célula y son característicos del NB. Se contrastan con enolasa neuronal específica (ENE), cromogranina y sinaptofisina, además de S-100 y GD2. En contraste, el GN maduro está compuesto por células ganglionares maduras, células de Schwann y procesos neuríticos.

Clasificación histopatológica de Shimada

Shimada desarrolla una clasificación histopatológica con valor pronóstico que considera: grado de diferenciación del neuroblasto, presencia o no del estroma swaniano (estroma rico o estroma pobre), índice de proliferación celular (índice de mitosis-cariorrexis-IMK-) y patrón nodular, además de la edad del niño. Con estos componentes, podemos clasificar al paciente:

- Grupo histológico favorable: pacientes de cualquier edad con tumores ricos en estroma sin patrón nodular; pacientes de < de 18 meses y estroma pobre, IMK <200/5.000 con neuroblastos diferenciados o indiferenciados; y pacientes de < de 60 meses con estroma pobre e IMK <100/5.000 y neuroblastos bien diferenciados.
- Grupo histológico desfavorable: pacientes de cualquier edad con tumores con estroma rico y patrón nodular; pacientes de cualquier edad y estroma pobre, neuroblastos diferenciados o indiferenciados con IMK >200/5.000; pacientes de >18 meses con estroma pobre, neuroblastos bien diferenciados e IMK 100-200/5.000; y pacientes de > de 60 meses, estroma pobre neuroblasto diferenciado e IMK <100.

La clasificación de Shimada fue integrada en la International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) revisada en 2009.

Manifestaciones clínicas

Dependen de la localización del tumor y del grado de invasión de los tejidos vecinos, así como de las manifestaciones paraneoplásicas asociadas. Aunque hay que recordar que la manifestación más frecuente es una masa asintomática.

La localización en la cabeza y cuello puede presentarse como una masa palpable, hemorragias periorbitarias, exoftalmos, equímosis y edema de los párpados, ptosis y miosis (signo de Claudio Bernard Horner) por compresión del plexo braquial. La alteración de otros pares craneales, también puede presentarse. En el tórax se presenta el 20% de los casos de los NB, es más frecuente en niños menores de 2 años. Suele ser un hallazgo casual al practicar una radiografía por síntomas catarales. En los casos muy avanzados, puede presentar un síndrome de compresión de cava superior con disnea e ingurgitación del cuello y de la cara. En el abdomen (75%) puede referir molestias abdominales inespecíficas, provocar estreñimiento, distensión abdominal o palpase accidentalmente una masa indolora, profunda, generalmente mal delimitada y a veces abollonada, que pasa la línea media. En la pelvis, puede provocar retención urinaria, estreñimiento o una masa presacra. En el área paraespinal los NB en reloj de arena que se extienden al espacio intramedular y comprimen pueden ocasionar dolor de espalda, hipotonía, arreflexia, atrofia muscular, paraplejia, escoliosis o alteración de esfínteres. En la piel pueden mostrar nódulos de NB azulados y pequeños, frecuentes en lactantes.

Síntomas paraneoplásicos

Otras manifestaciones pueden acompañar al NB bien localizado, como diseminado. Al ser tumores productores de catecolaminas, pueden presentar sofocos, cefaleas, palpitaciones, diarrea con fallo de medro asociada a distensión abdominal o hipertensión por aumento de renina en los que existe compresión renovascular. También pueden producir parathormona y cursar con hipercalcemia.

Encefalopatía mioclónica

Se presenta en el 2% de los casos y consiste en descargas bruscas de movimientos rápidos involuntarios de los ojos en todas direcciones de la mirada que no fija (opsoclonus). Asociadas a ellas presenta también mioclonías de los músculos del tronco y de las piernas. Estos síntomas son paraneoplásicos y se pueden resolver o no con la resección tumoral. Van asociadas a buen pronóstico vital, pero la mejoría puede ser lenta y parcial; con frecuencia, es necesario tratar los síntomas.

A veces las manifestaciones neurológicas pueden progresar y ser causa de un grave deterioro. Inversamente, todos los niños que presenten este síndrome de opsoclonomioclonos deben ser investigados para descartar un NB. El síndrome opsoclonomioclonos parece ser causado por un mecanismo inmunológico que aún no está completamente definido. A diferencia de otros neuroblastomas, el tumor primario está infiltrado de forma difusa con linfocitos. Sugiere un mecanismo inmune por anticuerpos IgG e IgM que se unen al citoplasma de las células de Purkinje y axones de la materia blanca y de los nervios periféricos. El tratamiento con la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) se considera eficaz, pero algunos pacientes muestran resistencia a la ACTH. Se ha informado que varios medicamentos, la plasmaféresis, la gammaglobulina (IVIG), y el rituximab han sido eficaces en casos específicos.

Estudios diagnósticos

Laboratorio

Hemograma: puede ocurrir cualquier citopenia si hay invasión de la médula ósea (MO) por el tumor. Catecolaminas en orina: ácido vanilmandélico (AVM) y ácido homovanílico (AH) y catecolaminas totales. Se consideran elevadas si están 3 DS por encima de los valores normales para su edad. Su grado de elevación está asociado a supervivencia acortada. LDH y ferritina, aunque inespecíficas y no consideradas actualmente como marcadores tumorales, pueden encontrarse elevadas en este tumor. Enolasa Neuronal Específica (ENE): es una enzima que se sintetiza en las neuronas y en las células neuroendocrinas, es útil para la monitorización del NB, aunque no es específica, pues también puede estar elevada en otras circunstancias, tales como: lesiones neuronales, hemólisis y en otros tumores. Se encuentra elevada en el 65% de los NB al diagnóstico. Tiroxina hidroxilasa: en MO por RT-PCR; marcador de enfermedad residual y de recidivas muy precoz. Se negativiza a los 3 meses del final del tratamiento.

Estudios de imagen

Con el fin de unificar criterios en la valoración del estadiaje del proceso, (INSS), en los últimos años, se ha incluido la valoración radiológica inicial con criterios unificados y así poder clasificar el estadio del tumor previamente a la cirugía (International Neuroblastoma Risk Group Staging System -INRGSS-). (2)

Gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG)

Este contraste es captado por las células del NB tanto por el citoplasma como por los gránulos de norepinefrina de las células, es un método muy sensible, al diagnóstico es positiva en el 95% de los casos. Se puede marcar con I-123, que tiene más sensibilidad y mejor calidad de imagen, solo 5% de exposición radioactiva. Actualmente, es el método más sensible y específico para el diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento, particularmente cuando se usa con un método semicuantitativo. El SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotones individuales) combinado con I-123 permite localizaciones anatómicas más precisas. La gammagrafía con I-131 puede usarse como terapia. El I-131 emite partículas beta y rayos gamma que tienen una vida media de ocho días. La distribución normal del MIBG incluye: hígado, miocardio, intestino, glándulas salivares, tiroides y riñón. Ocasionalmente, la grasa parda de los lactantes puede captarla en áreas supraclaviculares. Las metástasis en el sistema nervioso central no son frecuentes, pero no suelen captar MIBG y el PET (tomografía por emisión de positrones) con fluorodeoxiglucosa (FDG) es el mejor método de estudio para estos casos. La captación tumoral puede ser uniforme o irregular, con focos de menor captación que indican necrosis o áreas de diferenciación o clones de neuroblastos más inmaduros. En los casos negativos, puede usarse la gammagrafía con Tec-99. (2)

Ecografía

Se usa inicialmente para buscar una masa abdominal u otras masas en el tejido blando, también en lactantes con hígado aumentado o masa abdominal o pélvica.

Sin embargo, para precisar el estudio tumoral se deben hacer estudios que definan mejor las características anatómicas del tumor.

Resonancia Magnética Nuclear

Es la mejor imagen para el estudio del NB, además no radia por lo que ha suplantado a la TAC. Sus ventajas asientan en que determina con excelente definición el tumor primario, la exacta extensión al canal espinal o la relación con el diafragma. También la afectación de la MO y la afectación cortical, aunque se han descrito falsos positivos en la RMN para el estudio de la afectación de la MO después del tratamiento. El NB primario en RMN es, típicamente, un tumor heterogéneo con realce con el contraste de gadolinio; se puede observar necrosis o hemorragias, también calcificaciones, aunque pueden no ser detectadas. La afectación hepática se aprecia mejor en la RMN que en la TAC. En caso de masa torácica, es necesario realizar una radiografía de tórax y una RMN/TAC para su estudio.

Tomografía Computarizada

Evidencia el sitio y la extensión del tumor, la invasión regional, vascularización y calcificaciones, que ocurren en el 80% de los pacientes, además de los ganglios linfáticos. Diferencia bien el NB con el T. de Wilms, las dos masas abdominales más frecuentes en la edad infantil. El tumor puede ser grande con áreas de necrosis y hemorragias, invadir el orificio de conjunción y el espacio epidural. La afectación del cráneo y de las regiones orbitarias también puede estudiarse por TAC. La afectación cerebral es rara. (2)

PET-FDG

Los datos de este estudio en NB son limitados, se basan en la captación de FDG por las células tumorales que tienen aumentado el metabolismo glicolítico y es proporcional a la masa celular y a la proliferación de la misma. Estos estudios se

correlacionan bien con MIBG y la imagen convencional, aunque detectan más áreas afectadas a nivel ósteomedular, comparadas con las gammagrafías con MIBG y con Tec. La detección de la enfermedad mínima residual no es posible por este método y tampoco la reacción de la MO tras la quimioterapia.

Diagnóstico anatomopatológico

El criterio mínimo establecido por acuerdo internacional para diagnosticar un neuroblastoma se basa en una de las características siguientes:

1. Un diagnóstico patológico inequívoco realizado por análisis del tejido tumoral con microscopía óptica, (con inmunohistología, microscopía electrónica o concentraciones elevadas de catecolaminas séricas o de catecolaminas o sus metabolitos urinarios o sin estos).

2. La combinación de una muestra de médula ósea por aspiración o la biopsia por trépano que contenga células tumorales inequívocas (por ejemplo, sincitios o racimos de células inmunocitológicamente positivas) y concentraciones elevadas de catecolaminas séricas o de catecolaminas y de metabolitos urinarios, como se mencionó anteriormente. La biopsia o resección del tumor primario en estadios localizados, es necesaria para estudios biológicos e histológicos y asignar a los casos a la categoría de riesgo que les corresponda. En los tumores irresecables, no se deben intentar resecciones amplias. Se practicará un second look para resecar los restos tumorales tras la quimioterapia, biopsia y aspirado bicrestal de MO para descartar infiltración tumoral. Los estudios a realizar en el tejido tumoral: examen histológico y patrón para la clasificación de SHIMADA, tinciones inmuno histoquímicas (ENE, S-100, sinaptofisina, cromogranina y anti GD2), técnicas moleculares FISH y PCR para detectar amplificación de NMYC y otras alteraciones de interés pronóstico(18) (Tabla II). El NB en MO puede ser difícil de demostrar, ya que es un tumor de células pequeñas redondas que coinciden con otros tumores frecuentes en la misma edad. Para su diagnóstico, se tienen que demostrar células inequívocas de NB y aumento de catecolaminas en la orina.

Estadificación de la enfermedad

El paciente debe ser estadificado con los resultados tras el estudio de las muestras biológicas, usando criterios anatómicos, moleculares y radiológicos o quirúrgicos, para estratificar los pacientes y determinar el mejor tratamiento. El sistema internacional de estadiaje del neuroblastoma (INSS) es usado actualmente por todos los grupos cooperativos. (1)

Sistema de Estadificación Internacional de Neuroblastoma (INSS) :

Estadio 1: tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales microscópicamente negativos para el tumor (los ganglios adheridos al tumor primario y extirpados junto con éste pueden ser positivos) (3)

Estadio 2A: tumor localizado sin extirpación macroscópica completa; ganglios linfáticos ipsilaterales negativos microscópicamente para el tumor. (3)

Estadio 2B: tumor localizado con extirpación microscópica completa o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales deben ser negativos para el tumor. (3)

Estadio 3: tumor irresecable unilateral, infiltrante, que pasa la línea media, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o sin ésta; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos contralaterales; o tumor en la línea media con extensión infiltrativa bilateral (irresecable) o por afectación de ganglios linfáticos. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre ésta o hacia el lado opuesto de la columna vertebral. (3)

Estadio 4: todo tumor primario diseminado a ganglios linfáticos distales, huesos, médula ósea, hígado o piel, a excepción del definido como estadio 4s. (3)

Estadio 4s: tumor primario localizado, como se define para el estadio 1, 2A y 2B con diseminación limitada a la piel, hígado y/o médula ósea, circunscrito a lac-

tantes menores de 12 meses de edad. La MIBG debe ser negativa para la MO y el número de células tumorales debe ser <10% en biopsia o aspirado de MO. El INSS está basado en el grado de resección quirúrgica y no parece lo adecuado para el uso como clasificación de riesgo pretratamiento. Debido a ello, se desarrolla un nuevo sistema que utiliza la imagen pretratamiento para clasificar el riesgo del tumor, con estudios uniformes y criterios bien definidos entre los grupos. Se desarrolla el **INRGSS** como sigue (3):

L1: tumor localizado que no afecta estructuras vitales (definidos de acuerdo con los factores de riesgo radiológicos) y confinado a un solo compartimento.

L2: tumor locorregional con presencia de uno o más factores de riesgo en el estudio de imagen.

M: tumor con metástasis a distancia (excepto MS).

MS: enfermedad metastásica en niños menores de 18 meses con metástasis en piel, hígado y/o MO.

Factores pronósticos en el neuroblastoma

Aproximadamente, el 70% de los pacientes con neuroblastoma presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El pronóstico de los pacientes con neuroblastoma está relacionado con: su edad en el momento del diagnóstico, el estadio clínico de la enfermedad, sitio del tumor primario, histología tumoral y, en los pacientes mayores de un año de edad, compromiso de los ganglios linfáticos regionales. Las variables biológicas pronosticas se usan también para ayudar a determinar el tratamiento. La supervivencia general a 5 años de todos los lactantes y niños con neuroblastoma ha aumentado del 52%, cuando se diagnosticaron entre 1973 y 1982, al 74% cuando se diagnosticaron entre 1999 y 2005; sin embargo, este número puede resultar engañoso debido al pronóstico extremadamente heterogéneo. A la edad y al estadio se han añadido consideraciones histológicas y biológicas que permiten diferenciar mejor el pronóstico: clínicos: edad: > de 18 meses, estadio 3 y 4; bioquímicos: LDH: >1.500 U/L, índice AHV/AVM: >1,5, fer-

ritina: >250 ng/ml, ENE: >100 ng/ ml; genéticos: amplificación del NMYC, delección del 11q hipoploidia; e histológicos: grupo histológico desfavorable según la clasificación de Shimada. La edad, el estadio y la amplificación del NMYC son los factores pronósticos globalmente aceptados. (1)

Tratamiento según grupo de riesgo

El cuidado de un paciente con NB depende de un equipo multidisciplinario donde se incluyen los oncólogos pediátricos, radiólogos, histólogos, cirujanos, radioterapeutas, médicos nucleares y enfermería, entre otros. Según se clasifiquen los pacientes en grupos de riesgo valorando todas las consideraciones anteriormente descritas tendrán un tratamiento diferente (5):

Grupo de bajo riesgo: niños con neuroblastoma estadio 1 ó 2 de cualquier edad y el estadio 4s, todos sin amplificación del NMYC, requieren un tratamiento que incluye cirugía y, en los casos que comprimen la médula espinal, recibirán quimioterapia y dexametasona o bien radioterapia o laminectomía si hay deterioro neurológico muy rápido; y en los que la afectación hepática sea comprometedora de la vida, tendrán tratamiento con quimioterapia carboplatino/etopósido hasta detener la progresión de la enfermedad y estabilizar al paciente. Los lactantes con estadio 3 sin amplificación del NMYC sólo recibirán quimioterapia suave y cirugía diferida.

Grupo de riesgo intermedio: niños > de 18 meses con estadio 3, sin amplificación del NMYC y estadio 4 en lactantes sin amplificación del NMYC, recibirán un tratamiento con cirugía y quimioterapia moderada. Biopsia al diagnóstico y cirugía retardada, pudiéndose extirpar el 70% de los tumores en estadio 3 y se reduce el riesgo quirúrgico. La quimioterapia incluye: ciclofosfamida, vincristina, carboplatino y etopósido, menos frecuentemente, doxorubicina y cisplatino.

Grupo de alto riesgo: pacientes >18 meses con estadio 4 y cualquier estadio con amplificación del NMYC excepto el estadio 1. El tratamiento consiste en:

quimioterapia de inducción COJEC +/- consolidación, cirugía, trasplante autólogo, radioterapia en lecho tumoral, e inmunoterapia (retinoico, anticuerpo anti-GD2 +/- IL2) para la enfermedad mínima residual.

Regresión espontánea del neuroblastoma

Este fenómeno se ha descrito bien en niños, especialmente en aquellos con el patrón 4S de diseminación metastásica. En un ensayo clínico alemán, la regresión espontánea o la falta de evolución se presentó en casi la mitad de 93 lactantes asintomáticos entre 12 meses o menos con tumores en estadios 1, 2 ó 3 sin amplificación del MYCN; todos fueron observados después de resección parcial o sin resección. La regresión generalmente tiene lugar solo en tumores con un número aproximadamente triploide de cromosomas que también carecen de la amplificación de MYCN y pérdida del cromosoma 1p. Las características relacionadas con la regresión espontánea incluyen la falta de expresión de telomerasa, la expresión de Ha-ras, y la expresión del receptor neurotrofina TrkA, un receptor del factor de crecimiento nervioso. NB en adolescentes es un subgrupo especial que se caracteriza por factores pronósticos de alto riesgo y difieren de los que se encuentran en pacientes más jóvenes, especialmente con relación a las anomalías genéticas, sugiriendo un tratamiento diferente para este grupo de pacientes.

Antecedentes

Los tumores neuroblásticos son los tumores sólidos extracraneales más comunes en los niños. La mediana de edad al diagnóstico es alrededor de 16 meses y en el 95% de los casos son diagnosticados a los 7 años de edad. Los sitios más comunes de origen de los tumores neuroblásticos son la región adrenal (48%), retroperitoneo extra adrenal (25%) y tórax (16%). Los sitios menos comunes son el cuello (3%) y la pelvis (3%). El 48% de los pacientes tiene enfermedad metastásica al diagnóstico. (1)

La naturaleza enigmática de este grupo de tumores ha sido reconocida: algunos tumores presentan involución espontánea sin ningún tratamiento, mientras que otros progresan con un resultado fatal a pesar de la implementación de terapias modernas. Afortunadamente, hay factores pronósticos importantes que pueden ser usados para predecir si los niños tienen enfermedad "benigna" o "maligna" al diagnóstico. El estadio clínico es actualmente el factor pronóstico estadísticamente más significativo y relevante. Otros factores incluyen la edad del paciente, nivel sérico de DHL, categoría histología y grado de diferenciación del tumor, estado del oncogen MYCN, ploidia del ADN, aberraciones cromosómicas del 1p y 11q y perfil genómico. Combinaciones de factores biológicos con edad y estadio clínico han sido usados como criterio de estadificación para definir grupos de riesgo. De este modo la estadificación precisa al momento del diagnóstico es de suma importancia.

El sistema de estadificación internacional de neuroblastoma (INSS) desarrollado en 1988 y modificado en 1993 es utilizado aun por la mayoría de los grupos. Sin embargo el INSS no es adecuado para la clasificación de riesgo pre-tratamiento de pacientes con enfermedad localizada ya que esta estadificación esta basada en la extensión de la excisión quirúrgica, haciendo difícil las comparaciones directas de los ensayos clínicos basados en el INSS. Además, la enfermedad localizada de

los pacientes cuyo tratamiento es la observación, porque la regresión espontánea del tumor es anticipada, no puede ser estadificada propiamente usando el INSS.

La evaluación de la participación del nódulo linfático también es difícil de usar uniformemente.

En el 2004, investigadores de los grupos de cooperación (COG de norte América y Australia, Nueva Zelanda, el GPOH, el JNBSG y el SIOPEN) y China formaron el Grupo Internacional de Riesgo de Neuroblastoma cuerpo (INRG) quien desarrollo el sistema de estadificación de la INRG para neuroblastoma (INRGSS). El INRGSS, publicado en el 2009 esta diseñado para estadificar el tumor antes de la cirugía o algún otro tratamiento. Los tumores localizados se clasifican como estadio L1 o L2 basado en si 1 o mas de 20 factores de riesgo radiológicos (IDRFs) están presentes. Los IDRFs son factores de riesgo quirúrgicos, detectados en imágenes, que hacen que la excisión total del tumor sea riesgosa o difícil al momento del diagnostico. El estadio M indica enfermedad diseminada (comparada con estadio 4 de INSS) y el estadio MS indica enfermedad metastásica similar a estadio 4S de la INSS (con excepción del tamaño del tumor primario y rango de edad del paciente). Comparada con el enfoque en los hallazgos quirúrgicos y patológicos en el INSS, el enfoque ahora ha cambiado a la imagen. Ya que las imágenes pueden ser revisadas retrospectivamente un sistema basado en los hallazgos por imagen en el diagnostico prequirurgico serian mas reproducibles que uno basado en hallazgos quirúrgicos. Además debido a que las imágenes digitales pueden ser revisadas por radiólogos expertos, la probabilidad de una evaluación uniforme, será aumentada.

Este nuevo sistema de estadificación no está planeado para ser un sustituto de la INSS y esta recomendado que ambos sistemas se usen en conjunto.

Los tumores etapa L1 son tumores localizados que no involucran estructuras vitales, como se define acorde a la lista de IDRFs. El tumor debe estar confinado a un compartimiento del cuerpo: el cuello, el tórax, el abdomen o la pelvis. El hallazgo aislado de extension tumoral intraespinal que no cumple con los criterios para IDRFs es compatible con el estadio L1.

Los tumores del estadio L2 son tumores locales-regionales con uno o mas IDRFs. El tumor puede ser ipsilateral dentro de compartimientos corporales, por ejemplo, un tumor abdominal del lado izquierdo con participación de lado izquierdo en el tórax debe ser considerado enfermedad estadio L2. Sin embargo, un tumor abdominal de lado izquierdo con involucro de tumor en tórax de lado derecho (o viceversa) es definido como enfermedad metastásica.

Tumor estadio M se refiere a enfermedad metastásica a distancia (no contigua con el tumor primario), excepto cuando se define como enfermedad estadio MS. Involucro de nódulo linfático no regional (distante) es enfermedad metastásica. Sin embargo un tumor de abdomen superior con nódulos mediastinales alargados inferiores o un tumor pélvico con nódulos linfáticos inguinales es considerada enfermedad local-regional. Ascitis y derrame plural, aun con células malignas no constituye enfermedad metastásica, solo si están lejos del compartimiento del cuerpo donde se encuentra el tumor primario.

Estadio MS se refiere a enfermedad metastásica en pacientes menores de 18 meses, con metástasis confinada a piel, hígado y/o medula ósea. El involucro de la medula ósea debe ser limitada a menos del 10% de todas las células nucleadas en el frotis o en las muestras de biopsia. El tumor primario puede ser con o sin IDRFs, y no hay restricción en relación a infiltración de la línea media.

La INRGSS tiene una profunda implicación para la imagen, y la influencia de los radiólogos esta altamente incrementada. Una discusión mas a fondo en relación a las definiciones e importancia de los IDRFs fue percibida como necesaria. Por lo tanto un grupo interno de expertos en neuroblastoma fue formado para preparar un reporte especial para divulgar las recomendaciones para imagen y estadificación. Después de la iniciativa del comité ejecutivo de INRG, conformado por 6 radiólogos pediatras, 4 médicos nucleares, 3 cirujanos pediatras, 4 oncólogos pediatras y un estadista fueron invitados a participar después de haber sido elegidos por las presidencias de sus respectivos grupos de cooperación. Las recomendaciones de este grupo fueron desarrolladas en consenso basadas en las experiencias profesionales y en una revisión de la literatura. Este consenso es provisto para

optimizar la imagen y el reporte uniforme de la estadificación de los tumores neuroblásticos y para facilitar la comparación de los estudios clínicos basados en riesgo realizados en diferentes regiones del mundo. (1)

Planteamiento del problema

Estudios internacionales han llegado a la conclusión de que los pacientes con neuroblastoma deben ser estadificados en el momento del diagnóstico sobre la base de criterios de imagen reproducibles. Un grupo internacional durante muchos años ha utilizado la ausencia de factores de riesgo definidos por imagen (IDRFs) para seleccionar pacientes para tratamiento quirúrgico primario. Por tanto, se prevé que el conocimiento acumulado sobre la base del concepto de IDRFs se convertirá en una parte integrada cada vez mayor de la planificación del tratamiento, tanto para los protocolos de tratamiento como para pacientes de forma individual. Estas directrices se pueden considerar una plataforma para estudios posteriores. Para ello es importante la obtención de información nueva y precisa. Estos criterios no son utilizados en nuestro país ni en nuestra institución de forma sistemática, por lo que la mayoría de los pacientes reciben tratamiento basados en la experiencia clínica del médico tratante y son estadificados después de la intervención quirúrgica y la obtención de biopsia para su estudio histopatológico. Si estos protocolos son utilizados de forma sistemática, se facilitará la recopilación de datos consistente y estandarizada que será útil para evaluar el efecto de IDRFs sobre los resultados de los pacientes en la población latinoamericana.

Pregunta de investigación

¿Existe correlación entre la estadificación del neuroblastoma utilizando el sistema de clasificación de extensión de la enfermedad determinada por la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos con el desenlace postquirúrgico de los pacientes tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

Justificación

Estudios recientes han demostrado que la diferencia en el comportamiento clínico puede predecirse sobre las bases de las características biológicas y moleculares de cada uno de estos tumores e históricamente, estos tumores han sido clasificados dentro de tres categorías morfológicas básicas: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma. (4)

Las características clínicas y biológicas del neuroblastoma han sido usadas para desarrollar tratamientos basados en el riesgo. Pacientes con estadios bajos de la enfermedad pueden ser tratados con cirugía únicamente. Pacientes con características de riesgo intermedio tienen un excelente pronóstico después del tratamiento con cirugía y un curso relativamente corto de dosis estándar de quimioterapia. Desafortunadamente, muchos niños con neuroblastoma presentan enfermedad avanzada. Más del 60% de pacientes con características de alto riesgo morirán de su enfermedad después de tratamiento intensivo incluyendo una consolidación mieloablativa.

El neuroblastoma es el tumor neuroblástico extracraneal más frecuente en la infancia, y acontece aproximadamente en el 15% de todas las neoplasias encontradas en los primeros 4 años de vida. La mayoría de los tumores neuroblásticos (90%), son diagnosticados en los primeros 5 años de vida. En los Estados Unidos, la prevalencia del neuroblastoma es de 1 caso por 7000 nacidos vivos, con una incidencia de 8.0 por millón por año en niños blancos y 8.7 por millón por año en niños de raza negra menores de 15 años de edad. La edad mediana de presentación al diagnóstico es de 22 meses. Algunos estudios han demostrado una incidencia bifásica para la edad, con un pico inicial antes de 1 año de edad y un segundo pico entre los 2 y 4 años de edad. En México se registraron 2252 nuevos casos de cáncer pediátrico en el 2009, de los cuales 54 (2.3%) corresponden a neuroblastoma, ocupando el décimo lugar de presentación. (4)

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

Objetivos

Objetivos generales:

- 1.- Identificar si se modifica la conducta quirúrgica a seguir en los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma al utilizar el sistema de clasificación de extensión de la enfermedad determinada por la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos en el hospital infantil de México Federico Gómez.
- 2.- Contar con evidencia científica significativa que nos permita modificar las recomendaciones en la atención de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma en nuestro país, a través de una guía de práctica clínica.

Objetivos específicos:

- 1.- Identificar cuantos pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de neuroblastoma contaban con factores de riesgo radiológicos al momento del diagnóstico.
- 2.- Identificar cuantos pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de neuroblastoma fueron operados sin contar con factores de riesgo radiológicos.
- 3.- Identificar cuantos pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de neuroblastoma fueron operados con factores de riesgo radiológicos.
- 4.- Identificar los hallazgos quirúrgicos de los pacientes operados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de neuroblastoma.
- 5.- Identificar el desenlace clínico de todos los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Métodos

Diseño del estudio: Observacional, longitudinal, ambispectivo y comparativo.

Lugar del estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México.

Periodo: 1 de junio del 2015 al 30 de mayo del 2016.

Población de estudio: pacientes con diagnóstico de neuroblastoma tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido desde el 1 de enero de 2010 al 30 de mayo de 2016.

Tamaño de la muestra: 30 pacientes

Criterios de inclusión:

- A. Pacientes de primer contacto con sospecha clínica de neuroblastoma.
- B. Pacientes referidos de otra institución con sospecha clínica de neuroblastoma sin tratamiento previo y sin estudios de imagen.
- C. Pacientes referidos de otra institución con sospecha clínica de neuroblastoma, sin tratamiento previo y que cuenten con estudios de imagen en formato digital.
- D. Todos los pacientes deben contar con estudio histopatológico que confirme el diagnóstico de neuroblastoma en algún momento del tratamiento.

Criterios de exclusión:

- A. Paciente con diagnóstico de neuroblastoma con recaída de la enfermedad que requiera nueva estadificación de la enfermedad.
- B. Estudio histopatológico que descarte Neuroblastoma.

C. Pacientes referidos de otra institución con tratamiento quirúrgico previo y que no cuenten con estudios de imagen en formato digital o físico adecuados para su interpretación, realizados antes de la intervención quirúrgica.

Criterios de eliminación:

- A. Expediente clínico incompleto o con datos erróneos.
- B. Diagnostico histopatológico diferente a Neuroblastoma.
- C. Paciente que no cuenta en su expediente o en el banco de imágenes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con estudio de imagen adecuado para su estudio retrospectivo.
- D. Paciente que no cuenta con el formato 30-bis en su expediente clínico.
- E. Paciente que no cuente con la descripción del resultado del estudio histopatológico en el expediente clínico.

Proceso de recolección de datos:

Estudio A Prospectivo: Pacientes de nuevo ingreso al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

1. Identificar al paciente que ingresa a consulta externa de cirugía general o cirugía oncológica con sospecha clínica de neuroblastoma.
 - 1.1 sospecha clínica de neuroblastoma.
 - 1.2 sin sospecha clínica de neuroblastoma.
2. En caso de sospecha clínica invitar al familiar a participar en el estudio, explicando en que consiste el protocolo.
 - 2.1 en caso de autorizar participación en el estudio, obtener consentimiento informado de participación en el protocolo de investigación y consentimiento informado para realizar tomografía computada bajo anestesia.
 - 2.1.1 Llenar hoja inicial de formato específico para protocolo con el nombre completo del paciente, registro, edad, sexo, fecha de ingreso al Hospital Infantil

de México Federico Gómez, fecha de ingreso al protocolo y especificar en el apartado "Tipo de estudio" la letra A (Estudio Prospectivo)

2.2 en caso de rechazar participación continuar con la atención habitual.

3. Entregar a familiar formato para programar tomografía computada bajo anestesia en el departamento de imagenología.

3.1 se otorga fecha y hora para realizar estudio de imagen.

3.2 se entrega fecha y hora para valoración por el servicio de anestesiología.

3.3 en caso de contar con estudio de imagen (Tomografía computada o Resonancia Magnética) en formato digital o físico, enviar el material para su interpretación y continuar con lo estipulado en el punto numero 6.

4. Valoración del paciente por el servicio de anestesiología

4.1 paciente en condiciones para realizar estudio.

4.2 paciente en malas condiciones para realizar estudio.

5. Se realiza tomografía computada bajo anestesia según los protocolos del departamento en la fecha y hora otorgada por el servicio de imagenología.

6. Interpretación de Tomografía computada

6.1 interpretación de tomografía computada por la Dra. Bertha Liliana Romero Baizabal.

6.1.1 Indicar la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos en el formato específico del estudio en sobre cerrado, llenando todas las casillas con la opción sí, no o N/A según cada caso.

6.1.2 Llenar sección A estatus del tumor al diagnóstico IDRF NEGATIVO ó IDRF POSITIVO.

6.1.3 Llenar sección B factores que NO son considerados de riesgo radiológicos, llenar todas las casillas con la opción sí, no, ó N/A según cada caso.

6.1.4 Llenar sección C metástasis con las opciones sí, no ó N/A según sea el caso, si el paciente no tiene metástasis marque todas las casillas "No".

6.1.5 Llenar la sección C edad del paciente en la casilla correspondiente al grupo de edad de cada paciente.

- 6.1.6 estadificación del paciente según la INRGSS una sola vez al momento del diagnóstico.
- 6.1.7 Entregar formato completamente lleno dentro de sobre sellado al Dr. Carlos Gutiérrez Avalos.
- 6.2 Interpretación de la tomografía computada por el Dr. Pablo Lezama del Valle.
 - 6.2.1 Indicar la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos en el formato específico del estudio en sobre cerrado, llenando todas las casillas con la opción sí, no o N/A según cada caso.
 - 6.2.2 Llenar sección A estatus del tumor al diagnóstico IDRF NEGATIVO ó IDRF POSITIVO.
 - 6.2.3 Llenar sección B factores que NO son considerados de riesgo radiológicos, llenar todas las casillas con la opción sí, no, ó N/A según cada caso.
 - 6.2.4 Llenar sección C metástasis con las opciones sí, no ó N/A según sea el caso, si el paciente no tiene metástasis marque todas las casillas "No".
 - 6.2.5 Llenar la sección C edad del paciente en la casilla correspondiente al grupo de edad de cada paciente.
 - 6.2.6 estadificación del paciente según la INRGSS una sola vez al momento del diagnóstico.
 - 6.2.7 Entregar formato completamente lleno dentro de sobre sellado al Dr. Carlos Gutiérrez Avalos y continuar con lo estipulado en el punto número 7.
- 7. Apertura de sobre sellado por el Dr. Carlos Gutiérrez Avalos
 - 7.1 Verificar que el formato se encuentre correctamente lleno.
 - 7.1.1 El formato está correctamente lleno y se ingresa su información a la base de datos.
 - 7.1.2 El formato no está correctamente lleno, se regresa al médico que lo interpretó especificando los errores en su llenado, en nuevo sobre cerrado, solicitando su corrección y entrega en sobre sellado al Dr. Carlos Gutiérrez Avalos.
- 8. Valoración del paciente en el servicio de cirugía oncológica con Interpretación de estudio de imagen

8.1 paciente con estadificación que permite resección primaria y toma de biopsia.

8.1.1 Programar en el sistema de computo al paciente para resección primaria y toma de biopsia.

8.1.2 Ingresar al paciente al servicio de cirugía general del Hospital Infantil de México al menos 1 día previo a la intervención quirúrgica programada.

8.1.3 Identificar al paciente con pulsera con su nombre y registro.

8.1.4 Realizar Historia clínica, nota de ingreso y obtener hoja de consentimiento informado de hospitalización, intervención quirúrgica, colocación de catéter venoso central y transfusión sanguínea.

8.1.5 se realiza resección primaria y toma de biopsia en la fecha y hora programada.

8.1.6 Posterior a la intervención quirúrgica llenar formato específico del protocolo, en su apartado "Procedimiento quirúrgico" donde se especificara: cirugía planeada, cirugía realizada, hallazgos, técnica quirúrgica y observaciones.

8.1.7 Se identificara Biopsia con el rotulo " Protocolo Neuroblastoma", fecha de la toma, nombre y registro del paciente.

8.1.8 Entregar biopsia en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

8.2 paciente con estadificación que requiere toma de biopsia y quimioterapia neoadyuvante.

8.2.1 Programar en el sistema de computo al paciente para toma de biopsia.

8.2.2 Ingresar al paciente al servicio de cirugía general del Hospital Infantil de México al menos 1 día previo a la intervención quirúrgica programada.

8.2.3 Identificar al paciente con pulsera con su nombre y registro.

8.2.4 Realizar Historia clínica, nota de ingreso y obtener hoja de consentimiento informado de hospitalización, intervención quirúrgica, colocación de catéter venoso central y transfusión sanguínea.

8.2.5 se realiza toma de biopsia en la fecha y hora programada.

8.2.6 Posterior a la intervención quirúrgica llenar formato específico del protocolo, en su apartado "Procedimiento quirúrgico" donde se especificara: cirugía planeada, cirugía realizada, hallazgos, técnica quirúrgica y observaciones.

- 8.2.7 Se identificara Biopsia con el rotulo " Protocolo Neuroblastoma", fecha de la toma, nombre y registro del paciente.
 - 8.2.8 Entregar biopsia en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
 - 8.2.9 Solicitar valoración del paciente por el servicio de Oncología para quimioterapia neoadyuvante.
 - 8.2.10 al termino de quimioterapia neoadyuvante solicitar nueva tomografía computada y realizar interpretación según lo estipulado en el apartado punto numero 6 y punto numero 7.
 - 8.2.11 Valoración del paciente por el servicio de cirugía oncológica con la Interpretación del estudio de imagen.
 - 8.2.11.1 paciente que presenta respuesta favorable a la quimioterapia y estadificación de la enfermedad que permite la resección quirúrgica del tumor.
 - 8.2.11.2 paciente con que presenta respuesta no favorable a la quimioterapia y estadificación de la enfermedad que no permite la resección quirúrgica del tumor.
9. Estudio Histopatológico en el departamento de anatomía patológica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- 9.1 Recepción de Biopsia en condiciones adecuadas para su estudio y correctamente identificada con el rotulo "Protocolo Neuroblastoma", fecha de la toma, nombre y registro del paciente.
 - 9.2 Estudio de la muestra y llenado del formato especifico del protocolo en el apartado "Estudio histopatológico" registrando el diagnóstico, descripción microscópica, indice de mitosis celular, grado de diferenciación y establecer estadio de la enfermedad según estadificación INSS.
 - 9.3 Enviar resultado al expediente del paciente.
10. Valoración del paciente por el servicio de cirugía oncológica con el resultado del estudio histopatológico.
- 10.1 Confirmación de Neuroblastoma.
 - 10.1.1 se informa el resultado a los responsables del paciente.

10.1.2 El equipo de cirugía oncológica valora el grado de resección y la necesidad o no de realizar una nueva intervención quirúrgica

10.2 Diagnostico diferente a Neuroblastoma: el paciente es excluido del protocolo.

10.2.1 Se informa a los responsables del paciente del resultado y se les informa que será excluido del protocolo.

11. Recolección de datos del estudio histopatológico, de los hallazgos quirúrgicos y su correlación con la estadificación de la enfermedad de acuerdo a la IN-RGSS de acuerdo a la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos al diagnóstico de la enfermedad.

11.1 La enfermedad del paciente según el estudio histopatológico y los hallazgos quirúrgicos se correlación con los hallazgos en el estudio de imagen.

11.2 La enfermedad del paciente según el estudio histopatológico y los hallazgos quirúrgicos NO tienen correlación con los hallazgos en el estudio de imagen.

11.3 Establecer el desenlace postquirúrgico.

Estudio B Retrospectivo: pacientes previamente tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Neuroblastoma.

1. b.- Identificar a los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma en la base de datos del Hospital Infantil de México en el periodo comprendido desde el 1 de enero de 2010 al 21 de diciembre de 2014.

1b.1 Solicitar hoja de investigación retrospectiva.

1b.2. Obtener autorización para el análisis de expedientes clínicos por el jefe del departamento de enseñanza y el jefe del departamento de biostatística.

1b.3 Entregar hoja de investigación retrospectiva al encargado de archivo clínico para la entrega de expedientes clínicos.

2. b.- Identificar a los pacientes con diagnostico de Neuroblastoma que cuenten con estudio de imagen adecuado para su estudio retrospectivo (Resonancia magnética nuclear o tomografía computada) al momento del diagnostico en el banco digital o físico de imágenes del Hospital Infantil de México Federico

Gómez.

2b.1 Si cuenta con estudio de imagen adecuado es incluido al protocolo.

2b.1.1 Se procede a llenar la hoja inicial del formato específico para el protocolo con el nombre completo del paciente, registro, edad, sexo, fecha de ingreso al Hospital Infantil de México Federico Gómez, fecha de ingreso al protocolo y especificar en el apartado "Tipo de estudio" la letra B (Estudio Retrospectivo)

2b.1.2 Enviar una copia de hoja de protocolo con los datos del paciente en sobre cerrado a la Dra. Bertha Liliana Romero Baizabal y al Dr. Pablo Lezama del Valle por separado, para la interpretación del estudio de imagen.

2b.2 Paciente que no cuenta con estudio de imagen adecuado para su estudio retrospectivo es excluido del protocolo.

3. b. Interpretación de estudio de imagen

3b.1 Interpretación de estudio de imagen por la Dra. Bertha Liliana Romero Baizabal.

3b.1.1 Indicar la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos en el formato específico del estudio en sobre cerrado, llenando todas las casillas con la opción Sí, No ó N/A según cada caso.

3b.1.2 Llenar sección A estatus del tumor al diagnóstico IDRF NEGATIVO ó IDRF POSITIVO.

3b.1.3 Llenar sección B factores que NO son considerados de riesgo radiológicos, llenar todas las casillas con la opción sí, no, ó N/A según cada caso.

3b.1.4 Llenar sección C metástasis con las opciones sí, no ó N/A según sea el caso, si el paciente no tiene metástasis marque todas las casillas "No".

3b.1.5 Llenar la sección C edad del paciente en la casilla correspondiente al grupo de edad de cada paciente al momento del diagnóstico.

3b.1.6 Estadificación del paciente según la INRGSS una sola vez al momento del diagnóstico.

3b.1.7 Entregar formato completamente lleno dentro de sobre sellado al Dr. Carlos Gutiérrez Avalos.

3b.2 Interpretación de la tomografía computada por el Dr. Pablo Lezama del Valle.

3b.2.1 Indicar la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos en el formato específico del estudio en sobre cerrado, llenando todas las casillas con la opción sí, no o N/A según cada caso.

3b.2.2 Llenar sección A estatus del tumor al diagnóstico IDRF NEGATIVO ó IDRF POSITIVO.

3b.2.3 Llenar sección B factores que NO son considerados de riesgo radiológicos, llenar todas las casillas con la opción sí, no, ó N/A según cada caso.

3b.2.4 Llenar sección C metástasis con las opciones sí, no ó N/A según sea el caso, si el paciente no tiene metástasis marque todas las casillas "No".

3b.2.5 Llenar la sección C edad del paciente en la casilla correspondiente al grupo de edad de cada paciente.

3b.2.6 Estadificación del paciente según la INRGSS una sola vez al momento del diagnóstico.

3b.2.7 Entregar formato completamente lleno dentro de sobre sellado al Dr. Carlos Gutiérrez Avalos

4. b. Apertura de sobre sellado por el Dr. Carlos Gutiérrez Avalos

4b.1 Verificar que el formato se encuentre correctamente lleno.

4b.1.1 El formato esta correctamente lleno y se ingresa su información a la base de datos.

4b.1.2 El formato no esta correctamente lleno, se regresa al medico que lo interpreto especificando los errores en su llenado, en nuevo sobre cerrado, solicitando su corrección y entrega en sobre sellado al Dr. Carlos Gutiérrez Avalos.

5. b. Búsqueda de hoja de valoración del paciente por el servicio de cirugía oncológica en el expediente clínico.

5b.1 Identificar estadificación del paciente al momento del diagnóstico.

5b.2 Búsqueda de formato 30-bis en el expediente clínico del paciente

5b.2.1 El paciente cuenta con el formato 30-bis en su expediente, se incluye en el protocolo y se procede a llenar el formato específico del protocolo en su apartado "Procedimiento Quirúrgico" la cirugía planeada, la cirugía realizada, hallazgos, técnica quirúrgica y observaciones.

5b.2.2 El paciente no cuenta en su expediente con el formato 30-bis, se excluye del protocolo y se llenara el motivo de la exclusión en la hoja inicial del formato específico para el protocolo en el apartado "excluido del Protocolo" y el recuadro "Sí"

5b.3 El paciente cuenta con estadificación de la enfermedad en el se que requiere toma de biopsia y quimioterapia neoadyuvante.

5b.3.1 Buscar en el expediente clínico la valoración del servicio de oncología y especificar que el paciente requirió de quimioterapia neoadyuvante en el formato específico del protocolo en el apartado "Evolución clínica" y anotar la fecha de la nota.

5b.3.2 Identificar en el banco de imágenes del Hospital Infantil de México si el paciente cuenta con estudio de imagen adecuado para su estudio retrospectivo (Resonancia magnética nuclear o tomografía computada) al termino de quimioterapia neoadyuvante realizar interpretación según lo estipulado en el apartado 3b.

6. b. Búsqueda en el expediente clínico valoración del paciente por el servicio de cirugía oncológica con la interpretación del estudio de imagen después de recibir quimioterapia neoadyuvante.

6b.1 Paciente que presenta respuesta favorable a la quimioterapia y estadificación de la enfermedad que permite la resección quirúrgica del tumor.

6b.2 Paciente que presenta respuesta no favorable a la quimioterapia y estadificación de la enfermedad que no permite la resección quirúrgica del tumor.

7. b. Búsqueda en el expediente clínico del resultado del estudio Histopatológico emitido por el departamento de anatomía patológica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

7b.1 En el paciente que cuente con resultado de estudio histopatológico se procede al llenado del formato específico del protocolo en el apartado "Estudio histopatológico" registrando el diagnóstico, descripción microscópica, índice de mitosis celular, grado de diferenciación y establecer estadio de la enfermedad según estadificación INSS.

- 7b. 2 El paciente que no cuente con la descripción del resultado del estudio histopatológico en el expediente clínico será eliminado del estudio.
8. b. Valoración del paciente por el servicio de cirugía oncológica con el resultado del estudio histopatológico.
- 8b.1 Confirmación de Neuroblastoma.
- 8b.1.1 Se informa el resultado a los responsables del paciente.
- 8b.1.2 El equipo de cirugía oncológica valora el grado de resección y la necesidad o no de realizar una nueva intervención quirúrgica
- 8b.2 Diagnostico diferente a Neuroblastoma: el paciente excluido
- 8b.2.1 Se informa a los responsables del paciente del resultado y se les informa que será excluido del protocolo.
9. b. Recolección de los datos del estudio histopatológico, de los hallazgos quirúrgicos y su correlación con la estadificación de la enfermedad de acuerdo a la INRGSS de acuerdo a la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos al diagnóstico de la enfermedad.
- 9b.1 La enfermedad del paciente según el estudio histopatológico y los hallazgos quirúrgicos se correlación con los hallazgos en el estudio de imagen.
- 9b.2 La enfermedad del paciente según el estudio histopatológico y los hallazgos quirúrgicos NO tienen correlación con los hallazgos en el estudio de imagen.
- 9b.3 Establecer el desenlace postquirúrgico.
- 9b.3.1 Resección Primaria
- 9b.3.1.1 Resección completa y Curación
- 9b.3.1.2 Resección incompleta
- 9b.3.2 Requirió quimioterapia neoadyuvante
- 9b.3.2.1 Buena respuesta al tratamiento
- 9b.3.2.2 Mala respuesta al tratamiento
- 9b.3.3 Requirió trasplante de medula ósea
- 9b.3.4 Se encuentra en vigilancia de la enfermedad
- 9b.3.5 Presento recaída local de la enfermedad

9b.3.6 Presento recaída a distancia de la enfermedad

9b.3.7 Muerte

9b.3.8 Abandono del tratamiento

Consideraciones éticas

Al tratarse de un estudio en el que solo se revisaran expedientes clínicos e imágenes radiológicas no se requiere de la autorización del comité de bioética.

Plan de análisis estadístico

Se utilizó el software IBM SPSS Statistics, versión 21 para el análisis. Para la estadística descriptiva, se utilizaron en las variables cualitativas frecuencias, porcentajes y tablas de contingencia.

Para la estadística analítica se utilizó la prueba chi-cuadrado de ajuste e independencia.

Utilizamos un nivel de significación $\alpha=0,05$.

1.- Hipótesis que sometimos a prueba:

H0: La presencia de factores de riesgo radiológicos no se relaciona con los hallazgos quirúrgicos e histopatológicos en los pacientes con neuroblastoma.

H1: La presencia de factores de riesgo radiológicos se relaciona con los hallazgos quirúrgicos e histopatológicos en los pacientes con neuroblastoma.

En esta prueba estadística la hipótesis nula plantea que las variables analizadas son independientes.

2.- Cálculo de las frecuencias esperadas:

Las frecuencias esperadas se obtuvieron de la distribución de frecuencias del total de los casos 30 obtenidos. Esa misma proporción se dio al interior de los 4 grupos: Pacientes con factores de riesgo radiológicos, pacientes sin factores de riesgo radiológicos, estadificación de la enfermedad INRGSS y estadificación de la enfermedad según los hallazgos histopatológicos y quirúrgicos (Estadificación de la enfermedad INSS).

La respuesta a esta pregunta se obtuvo aplicando la "regla de tres"

Este procedimiento se repite con todas las frecuencias del interior de la tabla.

Estos valores fueron anotados en una tabla con las mismas celdas que la anterior; así obtuvimos una tabla con los valores observados y una tabla con los valores esperados, que anotamos en cursiva, para identificarlos bien.

3.- Cálculo estadístico de la prueba

En este caso, el estadístico de prueba es Ji-cuadrado que compara las frecuencias que entregan los datos de la muestra (frecuencias observadas) con las frecuencias esperadas y que tiene la siguiente fórmula cálculo:

$$\chi^2 = \sum \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i}$$

Donde O_i representa a cada frecuencia observada y e_i representa a cada frecuencia esperada.

Entonces X^2 es el valor de muestra estadístico de prueba que ahora, siguiendo el procedimiento que se comparó con un valor de la tabla de probabilidades para ji-cuadrado (χ^2).

Se presentan todos los resultados en tablas y gráficas.

Variables

Variables Dependientes:

- Estadificación de la enfermedad de acuerdo al INRGSS
- Estadificación de la enfermedad de acuerdo al INSS
- Uso de quimioterapia neoadyuvante

Variables Independientes:

- Presencia de factores de riesgo radiológicos
- Edad del paciente
- Hallazgos quirúrgicos
- Diagnóstico histopatológico

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cantidad de años que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad, dividido en 3 grupos:	Independiente, cuantitativa, discreta, continua.	Puede expresarse en años o en días. Grupo N.1 < 12 meses (< 365 días). Grupo N.2 12- <18 meses (365 - <547 días). Grupo N.3 > ó = a 18 meses (> ó = a 547 días)
Hallazgos quirúrgicos	Abordaje quirúrgico realizado en el paciente según su presentación clínica	Toracotomía con resección primaria completa del tumor Laparotomía con resección primaria incompleta del tumor	Independiente, cualitativa, nominal y policotómica.	-1. Tumor localizado con escisión macroscópica completa. -2A. Tumor localizado sin extirpación macroscópica completa. -2B. Tumor localizado con extirpación ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes positivos para el tumor. -3. Tumor irreseccable unilateral, infiltrante, que pasa la línea media, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o sin ésta; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos contralaterales; o tumor en la línea media con extensión infiltrativa bilateral (irreseccable) o por afectación de ganglios linfáticos. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre ésta o hacia el lado opuesto de la columna vertebral. -4. Todo tumor primario diseminado a ganglios linfáticos distales, huesos, médula ósea, hígado o piel, a excepción del definido como estadio 4s. -4S.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Quimioterapia Neoadyuvante	Quimioterapia administrada antes del procedimiento quirúrgico. La quimioterapia neoadyuvante puede administrarse para intentar reducir el tamaño del tumor, de manera que el procedimiento quirúrgico no tenga que ser tan extenso.	Paciente que requirió de quimioterapia Neoadyuvante por la presencia de factores de riesgo radiológicos	Dependiente, cualitativa, nominal, dicotómica.	1. Sí 2. No
Estadificación de la enfermedad INRGSS	Sistema que utiliza la imagen pretratamiento para clasificar el riesgo del tumor, con estudios uniformes y criterios bien definidos entre los grupos establecidos por Grupo de Riesgo Internacional de Neuroblastoma para estadificar el nivel de riesgo de la enfermedad.	L1: Tumor localizado IDRF negativo: tumor localizado que no afecta estructuras vitales (definidos de acuerdo con los factores de riesgo radiológicos) y confinado a un solo compartimento del cuerpo. (Todas las filas de la sección A y C se comprueban "No" o "N/A") L2: Tumoral locorregional IDRF positivo: tumor locorregional con presencia de uno o más factores de riesgo radiológicos en el estudio de imagen. (Una o más filas en la sección A se comprueban "Sí", y todas las filas de la sección C se comprueban "No" o "N/A") M: Cualquier enfermedad metastásica excepto estadio MS: tumor con metástasis a distancia (excepto los descritos en el estadio MS) MS: Las metástasis confinadas a la piel, el hígado y / o la médula ósea en niños menores de 18 meses: (casillas M.3, M.6, M.7, M.8 y N.3 NO pueden ser marcados "Sí")	Dependiente, cualitativa, nominal, policotómica.	-L1 -L2 -M -MS
Estadificación de la enfermedad de acuerdo al INSS	Sistema internacional de estadificación neuroblastoma (INSS por sus siglas en inglés), con los resultados tras el estudio de las muestras biológicas, usando criterios anatómicos, moleculares y radiológicos o quirúrgicos, para estratificar los pacientes y determinar el mejor tratamiento.	1.-Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales microscópicamente negativos para el tumor (los ganglios adheridos al tumor primario y extirpados junto con éste pueden ser positivos). 2A.-Tumor localizado sin extirpación macroscópica completa; ganglios linfáticos ipsilaterales negativos microscópicamente para el tumor. 3.-Tumor irreseccable unilateral, infiltrante, que pasa la línea media, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o sin ésta; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos contralaterales; o tumor en la línea media con extensión infiltrativa bilateral (irreseccable) o por afectación de ganglios linfáticos. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre ésta o hacia el lado opuesto de la columna vertebral. 4.-Todo tumor primario diseminado a ganglios linfáticos distales, huesos, médula ósea, hígado o piel, a excepción del definido como estadio 4s. 4S.-Tumor primario localizado, como se define para el estadio 1, 2A y 2B con diseminación limitada a la piel, hígado y/o médula ósea, circunscrito a lactantes menores de 12 meses de edad. La MIBG debe ser negativa para la MO y el número de células tumorales debe ser <10% en biopsia o aspirado de MO.	Dependiente, cualitativa, nominal, Policotómica.	-1 -2A -3 -4 -4S
Histología Tumoral	Composición, estructura y características del tejido tumoral.	Descripción microscópica según estadificación INSS	Independiente, cualitativa, nominal y dicotómica.	-Diagnóstico de Neuroblastoma -Diagnóstico diferente a neuroblastoma

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Presencia de factores de riesgo radiológicos. (IDRFs)	Los IDRFs son características específicas detectadas en los estudios de imagen al momento del diagnóstico.	<p>A: Extensión tumoral ipsilateral en dos compartimentos del cuerpo.</p> <p>A.1 Cuello-Tórax, A.2 Tórax-Abdomen. A.3 Abdomen-Pelvis</p> <p>B Cuello: B.1 Tumor que engloba carótida y/o la arteria vertebral y/o la yugular interna. B.2 Tumor que extiende a la base del cráneo. B.3 Tumor que comprime la tráquea</p> <p>C Union cérvico-torácica. C.1 Tumor que engloba las raíces del plexo braquial. C.2 Tumor que engloba los vasos subclavios y/o los vasos vertebrales y/o la arteria vertebral y/o la carótida C.3 Tumor que comprime la tráquea</p> <p>D Tórax: D.1 Tumor que engloba la aorta y/o sus ramas principales. D.2 Tumor que comprime la tráquea y/o los bronquios principales D.3 Tumor en el mediastino inferior infiltrado en la union costovertebral entre T9 y T12</p> <p>E Toraco-abdominal: D.1 Tumor que engloba la aorta y/o sus ramas principales. D.2 Tumor que comprime la tráquea y/o los bronquios principales. D.3 Tumor en el mediastino inferior infiltrado en la union costovertebral entre T9 y T12</p> <p>E Toraco-abdominal: E.1 Tumor que engloba la aorta y/o la vena cava</p> <p>F Abdomen/pelvis: F.1 Tumor que infiltra la porta hepatis y/o el ligamento hepato -duodenal F.2 Tumor que engloba ramas de la arteria mesentérica superior en la raíz del mesenterio F.3 Tumor que engloba origen del tronco celiaco y/o la arteria mesentérica superior F.4 Tumor que invade uno o los dos pedículos renales F.5 Tumor que engloba la aorta y/o la cava F.6 Tumor que engloba los vasos ilíacos F.7 Tumor pélvico que cruza la muesca isquiática</p> <p>G Tumor con extensión intraespinal, cualquiera que sea la localización que tenga: G.1 Invasión de más de 1/3 en el plano axial y/o los espacios leptomeníngeos perimedulares no sean visibles y/o la señal del cordón medular sea anormal</p> <p>H Infiltración de órganos/estructuras adyacentes: H.1 Pericardio, H.2 Diafragma, H.3 Riñón, H.4 Hígado, H.5 Bloque duodeno-pancreático, H.6 Mesenterio, H.7 Otros órganos (H.8) considerados de similar importancia, H.8 Organos infiltrados.</p> <p>I Otras condiciones consideradas equivalentes a las enumeradas arriba: I.1 Condición (especificar).</p>	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica.	1.-IDRF NEGATIVO 2.-IDRF POSITIVO

Resultados

Dentro del registro del Departamento de Bioestadística del Hospital Infantil de México Federico Gómez se solicitaron los casos registrados con diagnóstico de Neuroblastoma (C749) según el sistema CIE10, en el periodo comprendido del 1 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2015 con lo que se obtuvieron 59 registros para realizar el estudio retrospectivo, también se incluyeron a 7 pacientes en el estudio prospectivo a partir del periodo comprendido del 1 de enero del 2015 al 30 de mayo del 2016, con lo cual se conformo una base de datos de total de 66 pacientes. Fueron excluidos 36 por las siguientes razones: tres (8.3%) por recibir tratamiento previo en otra institución, 8 (22.2%) por tener un diagnóstico final diferente a neuroblastoma y 25 (69.4%) por no contar con imágenes útiles para su análisis.

Se incluyeron en el estudio un total de 30 pacientes, de los cuales 23 (76.7%) se analizaron de forma retrospectiva y 7 (23.3%) de forma prospectiva durante un año.

Las imágenes útiles para el estudio de los 30 pacientes fueron revisados por dos observadores expertos, de forma independiente sin conocer el resultado del otro observador, cada resultado fue registrado y analizado en una tabla de contingencia, obteniendo el siguiente resultado.

Tabla 1. Concordancia entre los observadores al analizar las imágenes en busca de IDRFS

Sección A IDRFS observador A		Observador B Sección A IDRFS		Total
		Positivo	Negativo	
Positivo	Numero de Pacientes	17	1	18
	% IDRFS	94.4%	5.6%	100%
Negativo	Numero de Pacientes	0	12	12
	% IDRFS	0%	100%	100%

Fuente: Base de datos protocolo IDRFS Neuroblastoma Hospital Infantil de México Federico Gómez 2016

En la tabla 1 se observa que de los 30 pacientes analizados la concordancia entre los dos observadores para identificar la presencia de factores de riesgo radiológico fue del 94.4%

Tabla 2. Tabla de Contingencia Sección A IDRFS y la Estadificación de la Enfermedad INRGSS al Diagnóstico

Sección A IDRFS		Estadificación de la Enfermedad INRGSS al Diagnóstico				Total
		L1	L2	M	MS	
Positivo	Numero de Pacientes	0	13	4	1	18
	% IDRFS	0%	72.2%	22.2%	5.6%	100%
	% INRGSS	0%	100%	66.7%	100%	60%
Negativo	Numero de Pacientes	10	0	2	0	12
	% IDRFS	83.3%	0%	16.7%	0%	100%
	% INRGSS	100%	0%	33.3%	0%	40%

Fuente: IBM SPSS Statistics, versión 21. Base de datos protocolo IDRFS Neuroblastoma Hospital Infantil de México Federico Gómez 2016

En la tabla 2 se observa la estadificación de la enfermedad según la clasificación INRGSS al momento del diagnóstico, según la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológico en los 30 casos.

Tabla 3. Tabla de Contingencia Sección A IDRFS y la Estadificación de la Enfermedad INSS

Sección A IDRFS		Estadificación de la Enfermedad INSS						Total
		1	2A	2B	3	4	4S	
Positivo	Numero de Pacientes	0	1	0	7	9	1	18
	% IDRFS	0%	5.6%	0%	38.9%	50%	5.6%	100%
	% INSS	0%	100%	0%	70%	90%	50%	60%
Negativo	Numero de Pacientes	5	0	2	3	1	1	12
	% IDRFS	41.7%	0%	16.7%	25%	8.3%	8.3%	100%
	% INSS	100%	0%	100%	30%	10%	50%	40%

Fuente: IBM SPSS Statistics, versión 21. Base de datos protocolo IDRFS Neuroblastoma Hospital Infantil de México Federico Gómez 2016

En la tabla 3 se observa la relación de los pacientes que presentaron factores de riesgo radiológicos, los que no los presentaron y la estadificación de la enfermedad según la clasificación INSS que recibieron después de la primera intervención quirúrgica.

Tabla 4. Tabla de Contingencia Estadificación de la Enfermedad INRGSS al Diagnóstico y la Estadificación INSS.

Estadificación de la Enfermedad INRGSS al Diagnóstico		Estadificación de la Enfermedad INSS						Total
		1	2A	2B	3	4	4S	
L1	Numero de Pacientes	5	0	2	2	0	1	10
	% INRGSS al diagnóstico	50%	0%	20%	20%	0%	10%	100%
	% INSS	100%	0%	100%	20%	0%	50%	33.3%
L2	Numero de Pacientes	0	1	0	6	6	0	13
	% INRGSS al diagnóstico	0%	7.7%	0%	46.2%	46.2%	0%	100%
	% INSS	0%	100%	0%	60%	60%	0%	43.3%
M	Numero de Pacientes	0	0	0	2	4	0	6
	% INRGSS al diagnóstico	0%	0%	0%	33.3%	66.7%	0%	100%
	% INSS	0%	0%	0%	20%	40%	0%	20%
MS	Numero de Pacientes	0	0	0	0	0	1	1
	% INRGSS al diagnóstico	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%
	% INSS	0%	0%	0%	0%	0%	50%	3.3%
Total	Numero de Pacientes	5	1	2	10	10	2	30
	% INRGSS al diagnóstico	16.7%	3.3%	6.7%	33.3%	33.3%	6.7%	100%
	% INSS	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Fuente: IBM SPSS Statistics, versión 21. Base de datos protocolo IDRF's Neuroblastoma Hospital Infantil de México Federico Gómez 2016

En la tabla de contingencia 4 se muestra la relación que hay entre la estadificación INSS y la estadificación INRGSS mostrando el numero de casos y su porcentaje.

Tabla 5. Prueba Chi-cuadrado variables: Estadificación de la Enfermedad INRGSS al Diagnóstico y la Estadificación INSS.

	Valor	gl	Sig. asintónica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	37.623 ^a	15	0.001
Razón de verosimilitudes	34.592	15	0.003
Asociación lineal por lineal	11.002	1	0.001
N de casos válidos	30		

Fuente: IBM SPSS Statistics, versión 21. Base de datos protocolo IDRF's Neuroblastoma Hospital Infantil de México Federico Gómez 2016

En la **tabla 5** se muestra el resultado de la prueba chi-cuadrado aplicado a las variables "Estadificación de la enfermedad INRGSS al diagnóstico" y "estadificación de la enfermedad INSS"

Tabla 6. Sección C Edad del Paciente

Validos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
N.1 < 12 meses (< 365 días)	9	30%	30%
N.2 12 - < 18 meses (365 - < 547 días)	6	20%	50%
N.3 > ó = a 18 meses (> ó = a 547 días)	15	50%	100%
Total	30	100%	

Fuente: Expediente clínico/ Base de datos protocolo IDRF's Neuroblastoma Hospital Infantil de México Federico Gómez 2016

En la **tabla 6** se describe la frecuencia de Neuroblastoma en los 30 pacientes analizados en el estudio de acuerdo a los grupos de edad establecidos por la INRGSS.

Tabla 7. Estadificación de la Enfermedad INRGSS al Diagnóstico			
Estadio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
L1	10	33.3%	33.3%
L2	13	43.3%	76.7%
M	6	20%	96.7%
MS	1	3.3%	100%
Total	30	100%	

Fuente: Expediente clínico/ Base de datos protocolo IDRF's Neuroblastoma Hospital Infantil de México Federico Gómez 2016

En la **tabla 7** se describe el numero de casos y el porcentaje que representan en cada estadio de acuerdo a la estadificación INRGSS al momento del diagnóstico.

Tabla 8. Estadificación de la Enfermedad INSS			
Estadio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	5	16.7%	16.7%
2A	1	3.3%	20%
2B	2	6.7%	26.7%
3	10	33.3%	60%
4	10	33.3%	93.3
4S	2	6.7%	100%
Total	30	100%%	

Fuente: Expediente clínico/ Base de datos protocolo IDRF's Neuroblastoma Hospital Infantil de México Federico Gómez 2016

En la **tabla 8** se describe el numero de casos y el porcentaje que representan en cada estadio de acuerdo a la estadificación INSS después de la primera intervención quirúrgica.

Tabla 9. Tabla de Contingencia variables: Estadificación de la Enfermedad INRGSS al Diagnóstico/ I Resección Primera Intención del Tumor/ Evolución Final de la Enfermedad

Estadificación de la Enfermedad INRGSS al Diagnóstico			Evolución Final de la Enfermedad					Total
			Indefinido	Vigilancia de la Enfermedad	Presento Recaída de la enfermedad	Muerte	Abandono	
L1	Sí	Numero de Pacientes	0	6	0	1	1	8
		% Resección primera intención	0%	75%	5	12.5%	12.5%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	0%	85.7%	0%	50%	100%	80%
	No	Numero de Pacientes	0	1	0	1	0	2
		% Resección primera intención	0%	50%	0%	50%	0%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	0%	14.3%	0%	50%	0%	20%
	Total	Numero de Pacientes	0	7	0	2	1	10
		% Resección primera intención	0%	70%	0%	20%	10%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	5	100%	0%	100%	100%	100%
L2	Sí	Numero de Pacientes	1	0	1	1	1	4
		% Resección primera intención	25%	0%	25%	25%	25%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	33.3%	0%	100%	50%	33.3%	30.8%
	No	Numero de Pacientes	2	4	0	1	2	9
		% Resección primera intención	22.2%	44.4%	0%	11.1%	22.2%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	66.7%	100%	0%	50%	66.7%	69.2%
	Total	Numero de Pacientes	3	4	1	2	3	13
		% Resección primera intención	23.1%	30.8%	7.7%	15.4%	23.1%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	100%	100%	100%	100%	100%	100%
M	Sí	Numero de Pacientes	0	0	0	0	1	1
		% Resección primera intención	0%	0%	0%	0%	100%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	0%	0%	0%	0%	50%	16.7%
	No	Numero de Pacientes	1	1	1	1	1	5
		% Resección primera intención	20%	20%	20%	20%	20%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	100%	100%	100%	100%	50%	83.3%
	Total	Numero de Pacientes	1	1	1	1	2	6
		% Resección primera intención	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	33.3%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	100%	100%	100%	100%	100%	100%
MS	No	Numero de Pacientes	0	0	1	0	0	1
		% Resección primera intención	0%	0%	100%	0%	0%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	0%	0%	100%	0%	0%	100%
	Total	Numero de Pacientes	0	0	1	0	0	1
		% Resección primera intención	0%	0%	100%	0%	0%	100%
		% Evolución de la Enfermedad	0%	0%	100%	0%	0%	100%

Fuente: IBM SPSS Statistics, versión 21. Expediente Clínico/Base de datos protocolo IDRF's Neuroblastoma Hospital Infantil de México Federico Gómez 2016

En la tabla de contingencia 9. se muestra la relación que hay entre la estadificación INRGSS, la decisión de resección primaria del tumor y su desenlace postquirúrgico.

Discusión

En el estudio retrospectivo al tratar de identificar cuantos pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de neuroblastoma contaban con factores de riesgo radiológicos al momento del diagnóstico, nos encontramos con el inconveniente de que de los 66 pacientes que conformaron la base de datos inicial, la mayoría de ellos (69.4%) no contaban con imágenes útiles para su análisis, ya que no se contaba con un respaldo de las imágenes en forma digital o en forma física, por lo que tuvieron que ser excluidos del estudio. Solo 23 pacientes tenían imágenes disponibles para su análisis adecuado en este estudio a los cuales se agregaron 7 pacientes de forma prospectiva, para obtener los 30 pacientes que conformaron la base de datos final. La concordancia entre los dos observadores expertos (un cirujano oncólogo pediatra y un médico radiólogo pediatra) para identificar la presencia de factores de riesgo radiológico fue del 94.4%

De los 30 pacientes analizados 18 presentaron alguno de los 20 factores de riesgo radiológicos (IDRF'S) lo que representa el 60% del total y 12 (40%) no presentaron ninguno de los 20 factores de riesgo radiológicos.

Los pacientes con factores de riesgo radiológicos 72% se clasificaron en estadio L2, al 22.2% en estadio M y al 5.6% en estadio MS. Los pacientes sin factores de riesgo radiológicos, la mayoría (83%) se estadificaron como L1 y solo el 16.7% en estadio M de la enfermedad por presentar gammagrama óseo con metástasis en hueso cortical al momento del diagnóstico. En total de los 30 pacientes estudiados se estadificaron como L1 al 33.3%, L2 al 43.3%, M al 20% y MS al 3.3% lo cual se relaciona con las series internacionales realizadas por el Grupo Internacional de Riesgo de Neuroblastoma (3).

Los datos de los estudios europeos (17,18) muestran que la ausencia o presencia de factores de riesgo radiológicos (IDRFs) el momento del diagnóstico tienen importancia pronóstica. En nuestro estudio se comparó la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos con la estadificación propuesta por el Sistema de Estadificación Internacional de Neuroblastoma (INSS) con lo que se obtuvo que de

los pacientes estadificados como 2A, 2B, 3, 4 o 4S el 60% presento alguno de los 20 factores de riesgo radiológicos al momento de su diagnóstico y de los que no presento ningún factor de riesgo radiológico al momento de su diagnóstico fueron clasificados en E 1 el 41.7%, E 2b el 16.7%, E 3 25%, E 4 el 8.3% y E 4S al 8.3%

Debido a que el efecto del tratamiento de la extirpación del tumor es una parte inherente del INSS, el valor pronóstico de las etapas específicas dentro INRGSS y el INSS no puede compararse directamente. Por ejemplo, en la mayoría de los estudios internacionales (3) se llego a la conclusión de que una comparación entre los pacientes con estadio INRGSS L1 y el INSS etapa 1 es de hecho una comparación entre un grupo de pacientes sin tratamiento y una cohorte en el que casi todos los pacientes ya han sido curados. Sin embargo, el sistema INRGSS no pretende sustituir el INSS, por lo que la distribución de pacientes entre los dos sistemas sigue siendo de interés.

También se evaluó en los pacientes la correlación de la estadificación del INRGSS al momento del diagnóstico y la etapa de la enfermedad según INSS que le fue asignado después de la primera intervención quirúrgica. Se observo que de todos los pacientes que presentaron un fase de la enfermedad INSS E1 el 100% fue clasificado como L1 según INRGSS al momento de su diagnóstico, sin embargo también un 20% de los clasificados como L1 presentaron una fase de la enfermedad INSS E 2B y 30% E 3. El 53% de los 30 pacientes que tenían presencia de uno o más factores de riesgo quirúrgico (INRGSS fase L2) presentaron un E 2A de la enfermedad (7.7%) y E 3 (46.2%) respectivamente, de estos la mayoría el abordaje quirúrgico inicial se limito a biopsia; ninguno se intento resección primaria del tumor. Estas dos variables mostraron en la prueba de Chi cuadrado de Pearson una P significativa de 0.001.

De los 10 pacientes clasificados como INRGSS L1 al 80% se le realizo resección primaria del tumor, de estos el 75% se encuentra en vigilancia de la enfermedad, 12.5% murieron y 12.5% abandonaron el tratamiento. El restante 20% de los L1 al realizarse estudios de extensión de la enfermedad se clasificaron como E 4 INSS y

se difirió su resección primaria, de estos el 50% se encuentra en vigilancia de la enfermedad y el 50% murió.

De los 13 pacientes clasificados como INRGSS L2 al 30.8% se les realizó resección primaria del tumor, de los cuales el 25% presentó recaída de la enfermedad, 25% murió, 25% abandono tratamiento y el 25% aun esta por definirse su resolución final. Al 69.2% de los pacientes clasificados como L2 se difirió la resección primaria del tumor, de estos el 44.4% se encuentran en vigilancia de la enfermedad, 11.1% murió, 22.2% abandono el tratamiento y 22.2% aun esta por definirse su resolución final.

Con lo anterior y apoyado por los resultados obtenidos en estudios internacionales similares (3,18,19) se podría demostrar que las operaciones primarias en pacientes con presencia de factores de riesgo radiológicos se asocia a tasas significativamente más bajas de escisión completa y un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la cirugía, así como un peor pronóstico.

Al tratar de identificar si se modifica la conducta quirúrgica a seguir en los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma utilizando el sistema de clasificación de extensión de la enfermedad, determinada por la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos propuesta por la INRGSS en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, utilizando una cohorte de 7 pacientes de forma prospectiva se encontró que al momento de su diagnóstico 71% presentó factores de riesgo radiológicos de los cuales se estadiaron como L2 al 71.4% y en M al 14.3%. El 28.6% no presentó factores de riesgo radiológicos del cual el 100% se clasificó en el estadio L1, lo que representa el 14.3% del total de los pacientes. A un paciente estadiado como L1 se le realizó resección del tumor de primera intención, se clasificó como estadio 1 según clasificación INSS y se encuentra actualmente en vigilancia de la enfermedad, mientras que a 2 pacientes clasificados como L2 según INRGSS se les realizó resección del tumor de primera intención, los cuales después de realizar el estudio histopatológico y de extensión se colocaron en el estadio INSS 4, requirieron quimioterapia postoperatoria y la resección fue incompleta. De los 4 pacientes en los que se identificaron factores de riesgo

radiológico y a los cuales se decidió no realizar resección primaria del tumor, después de realizar biopsia y exámenes de extensión se clasificaron a 3 en estadio INSS 3, 1 en estadio INSS 4 y a 1 en estadio INSS M, todos requirieron de quimioterapia neoadyuvante. Aparentemente los pacientes que presentaron factores de riesgo radiológicos que fueron operados para resección primaria del tumor presentaron una peor evolución, sin embargo la muestra no fue suficiente para presentar resultados significativos ($P:0.33$) por lo que se requiere de un estudio prospectivo en el que se obtenga un mayor número de pacientes así como un tiempo de seguimiento más prolongado, para poder llegar a una conclusión significativa.

La clasificación del INRGSS difiere del INSS en cuatro aspectos importantes. En primer lugar, se basa en imágenes y la presencia de factores de riesgo radiológicos al momento del diagnóstico, es decir antes de operar al paciente y no en hallazgos quirúrgicos o patológicos. En segundo lugar, la línea media no está incluido en los criterios de estadificación de la INRGSS. En tercer lugar, los ganglios linfáticos no está incluido en la estadificación de la enfermedad localizada. En cuarto lugar, mientras que la etapa INSS 4S tiene un límite de edad de 12 meses, el Grupo de Trabajo del INRGSS decidió ampliar el grupo de edad para la etapa de MS a los pacientes menores de 18 meses. La base estadística para la selección de una edad límite de 18 meses en etapas INRG L2, M, y los MSI es presentado y discutido en el artículo complementario por Cohn y Pearson et al (20). También en nuestro estudio el número de pacientes con la enfermedad "estadio 4S edad de 12 a 18 meses" es pequeña, pero debido a que el resultado en esta cohorte de pacientes aún no está claro, se requiere atención especial en los estudios prospectivos en los que se incluyen reglas de para su clasificación cuidadosa. También a diferencia de la etapa INSS 4S, la etapa MS del INRGSS incluye a los pacientes con tumores primarios que infiltran la línea media (INSS estadio 3).

Los efectos del tratamiento establecido en base a la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos aun no se conocen, aunque los datos preliminares del estudio sobre el neuroblastoma infantil realizado por la SIOPEN (17) sugiere que

la quimioterapia Neoadyuvante puede disminuir la incidencia de factores de riesgo radiológicos de un 35% hasta un 40% (21). También queda claro que las complicaciones asociadas a los riesgos de la cirugía se reducen por la quimioterapia neoadyuvante cuando las operaciones se diferieren, en pacientes que tienen factores de riesgo radiológicos persistentes. El impacto de la identificación de factores de riesgo radiológicos actualmente no se conoce, y tendrá que ser analizado en una serie prospectiva de mayor número de pacientes para obtener resultados significativos.

A pesar de que la cirugía no es necesaria para la aplicación de INRGSS (20), las características biológicas del tumor deben ser conocidas para estratificar a los pacientes en función de las biopsias realizadas. También la presencia aislada de derrame pleural y la ascitis no se consideran en el IDRFs INRGSS. Aunque la enfermedad pleural se asocia con la reducción de las tasas de supervivencia en pacientes con neuroblastoma metastásico (22,23). El derrame pleural o ascitis aislada es rara en pacientes con enfermedad locorregional, y su impacto en los resultados no es clara, ya que en ninguno de nuestros pacientes se identifico alguno de estos.

Conclusión

El INRGSS es un sistema de estadificación preoperatorio que se ha desarrollado específicamente para el sistema de clasificación del Grupo Internacional de Riesgo de Neuroblastoma (INRG). La extensión de la enfermedad se determina por la presencia o ausencia de factores de riesgo radiológicos y / o tumor metastásico en el momento del diagnóstico, antes de cualquier tratamiento. El uso de este sistema de estadificación pretratamiento y el sistema de clasificación INRG en un estudio prospectivo con mayor número de pacientes facilitará la posibilidad de comparar los resultados de los ensayos clínicos basados en el riesgo, realizados en diferentes regiones del mundo y por lo tanto, dar una idea de las estrategias óptimas de tratamiento para pacientes con tumores neuroblasticos en la población mexicana.

Para lograr esto se propone protocolizar a todos los pacientes con diagnóstico probable de neuroblastoma en el país, para que le sea aplicado el sistema de estadificación INRGSS, especificando en la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico (4), la necesidad de llevar a cabo esta clasificación previa a cualquier tratamiento.

Cronograma de actividades

Actividad	Fecha
Revisión de la literatura	del 1 octubre 2014 al 30 de enero del 2015
Redacción del protocolo	del 1 febrero a 30 de julio del 2015
Corrección del protocolo	de 1 al 14 de agosto del 2015
Recolección de datos	del 20 agosto del 2015 - al 11 de junio del 2016
Análisis de datos	del 12 al 15 de junio del 2016
Análisis de resultados y conclusiones	del 16 al 30 de junio del 2016
Publicación de resultados	1 de julio del 2016

Referencias bibliográficas

1. Hervé J. Brisse , MD , PhD, M. Beth McCarville , MD, Claudio Granata , MD , PhD, K. Barbara Krug , MD, Sandra L. Wootton-Gorges , MD, Kimio Kanegawa , MD, et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011; Volume (261): 243-257.
2. M.B. McCarville. Imaging neuroblastoma: what the radiologist needs to know. *Cancer Imaging*. 2011; Volume (11): S44S47.
3. Tom Monclair, Garrett M. Brodeur, Peter F. Ambros, Herve´ J. Brisse, Giovanni Cecchetto, Keith Holmes, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *Journal of clinical oncology*. 2009; Volume (27): 298-203.
4. Dra. Liliana Velasco Hidalgo, Dra. Ana María Niembro Zúñiga, Dr. Carlos Alberto Leal Cavazos, Dra. Araceli Castellanos Toledo. Dr. Pablo Lezama del Valle. Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico; Guía de practica clínica. México: Secretaría de Salud; 2010.
5. Andrew M. Davidoff, MD. From the Department of Surgery, St Jude Children’s Research Hospital, Memphis, Tennessee. *Neuroblastoma. Seminars in Pediatric Surgery*. 2012; (21), 2-14
6. R. Martinez-Diaz, J. Balaguer, L.M. Sanchez Ruiz, P. Bello, V. Castel and G. Peris-Fajarnes. On analytical methods in neuroblastoma detection. *Abstract and Applied Analysis*, Hindawi Publishing Corp. 2013.
7. Pediatrics: Diagnosis of Neuroblastoma. Susan E. Sharp, MD, Michael J. Gelfand, MD, and Barry L. Shulkin, MD, MBA. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2011; (41): 345-353.
8. Ingrid Oraa,b, Angelika Eggertc. Progress in treatment and risk stratification of neuroblastoma: Impact on future clinical and basic research. *Seminars in Cancer Biology*. 2011; (21): 217- 228.

9. Yalçın B, Kremer LCM, Caron HN, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD006301. DOI: 10.1002/14651858.CD006301.pub3.
10. Neuroblastoma: factores pronósticos y sobrevida. Experiencia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y revisión de la literatura. *Gaceta Médica de México*. 2003; Vol (139): 209-2014.
11. Titilope A, Isholab, Dai H, Chunga. Review Neuroblastoma. *Surgical Oncology*. 2007. (16); 149-156.
12. Dra. Fernández Álvarez, M. Muriel Ramos. Tumores de la cresta neural. *Pediatría Integral*. 2012; XVI(7): 515-524.
13. Shusterman S, George R. Neuroblastoma. En: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, *Oncology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2009:509-40.
14. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86(2): 364-72.
15. Hyun Woo Goo. Whole-body MRI of neuroblastoma. *European Journal of Radiology* 2010; (75): 306-314
16. Shakeel Modak , Nai-Kong V. Cheung. Neuroblastoma: Therapeutic strategies for a clinical enigma. *Cancer Treatment Reviews*. 2010. (36) 307-317
17. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al: Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 23:8483-8489, 2005
18. Simon T, Hero B, Benz-Bohm G, et al: Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial. *Pediatr Blood Cancer* 50:965-969, 2008
19. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al: Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 23:8483-8489, 2005

20. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol* [epub ahead of print on December 1, 2008]
21. Squire R, Sarnacki S, Haider N, et al: The outcome of surgical procedures at diagnosis in localised infant neuroblastoma, and the effect of chemotherapy on resectability: European infant neuroblastoma study. *Pediatr Blood Cancer* 49:402, 2007 (abstr O. 011)
22. Cowie F, Corbett R, Ross Pinkerton C: Lung involvement in neuroblastoma: Incidence and characteristics. *Med Pediatr Oncol* 28:429-432, 1997
23. Kammen BF, Matthay KK, Pacharn P, et al: Pulmonary metastases at diagnosis of neuroblastoma in pediatric patients: CT findings and prognosis. *AJR* 176:755-759, 2001

Limitación del estudio

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, ambispectivo y comparativo, realizado en una población de 30 pacientes.

El estudio prospectivo se realizó en un periodo de tiempo breve (un año).

Los datos obtenidos en el estudio retrospectivo son extraídos del contenido del expediente clínico físico, el cual está sometido a desgaste físico, manipulación de personal médico y no médico, lo que lo hace susceptible a presentar mutilaciones y pérdida parcial o total de la información plasmada en él.

Los estudios de imagen de los pacientes se encuentran en una base de datos mixta, ya que contamos con expedientes que cuentan con imágenes impresas algunas de ellas en mal estado o que no permiten un adecuado análisis de las mismas.

El banco de imágenes digitales del Hospital Infantil de México ha sufrido pérdida de información y cambios en su sistema operativo lo que ha dado lugar a que varios pacientes hayan perdido de forma permanente e irreversible sus estudios de imagen previos, por lo que es imposible analizar las imágenes.

Se trata de un estudio unicéntrico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en la Ciudad de México, por lo que sólo fue posible incluir pacientes de un grupo étnico específico (hispano) que aunque en la literatura no se cuenta con información referente a este tipo de población, no representa a toda la población latina.

Anexos

Hoja de recolección de datos



NOMBRE DEL PACIENTE: _____.

REGISTRO: _____.

EDAD: _____.

SEXO: _____.

FECHA DE INGRESO AL HIMFG: _____.

FECHA DE INGRESO AL PROTOCOLO: _____.

EXCLUIDO DEL PROTOCOLO

MOTIVO: _____.



Aplicación de nueva escala de estadificación del neuroblastoma basada en la presencia o ausencia de factores de riesgo definidos mediante imagen y el desenlace postquirúrgico de los pacientes tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Registro:

Definición: Los tumores del grupo de los neuroblastomas (tumores neuroblásticos) son tumores embrionarios del sistema nervioso simpático, derivan de la cresta neural y surgen en la médula adrenal, ganglios simpáticos paravertebrales y el sistema simpáticos paraganglionar, tales como el órgano de Zuckerkandl. Estas células primitivas de la cresta neural pueden migrar durante el desarrollo fetal, explicando así los múltiples sitios anatómicos donde se presenta este tumor, variando por lo tanto su localización y presentación clínica. La mayoría de los neuroblastomas crecen en el abdomen, pudiendo diseminarse por vía linfática y hematológica, esta última principalmente a médula ósea, hueso, hígado y piel.

Diagnóstico y estadificación: Las características clínicas y biológicas del neuroblastoma han sido usadas para desarrollar tratamientos basados en el riesgo. Pacientes con estadios bajos de la enfermedad pueden ser tratados con cirugía únicamente. Pacientes con características de riesgo intermedio tienen un excelente pronóstico después del tratamiento con cirugía y un curso relativamente corto de dosis estándar de quimioterapia. Estudios internacionales han llegado a la conclusión de que los pacientes con neuroblastoma deben ser estadificados en el momento del diagnóstico sobre la base de criterios de imagen reproducibles. Un grupo internacional ha utilizado la ausencia de factores de riesgo definidos por imagen (IDRFs) para seleccionar pacientes para tratamiento quirúrgico primario. Por tanto, se prevé que el conocimiento acumulado sobre la base del concepto de IDRFs se convertirá en una parte integrada cada vez mayor de la planificación del tratamiento, tanto para los protocolos de tratamiento como para pacientes de forma individual.

Criterios de Inclusión:

- A. Pacientes de primer contacto con sospecha clínica de neuroblastoma.**
- B. Pacientes referidos de otra institución con sospecha clínica de neuroblastoma sin tratamiento previo y sin estudios de imagen.**
- C. Pacientes referidos de otra institución con sospecha clínica de neuroblastoma, sin tratamiento previo y que cuenten con estudios de imagen en formato digital.**
- D. Todos los pacientes deben contar con estudio histopatológico que confirme el diagnóstico de neuroblastoma en algún momento del tratamiento.**

Criterios de Exclusión:

- **Paciente con recaída de la enfermedad**
- **Estudio histopatológico que descarte Neuroblastoma**

Procedimientos:

- 1. Avisar al médico residente de pediatría Carlos Gutiérrez Avalos ó al médico residente de cirugía oncológica.**
- 2. Invitación al familiar a participar en el estudio y obtener el consentimiento informado.**
- 3. Llenar hoja inicial de formato de recolección de datos disponible en los módulos de: Clasificación, Urgencias, Consulta externa y Hospitalización de Cirugía General y Oncología.**

Responsables:

Dr. Pablo Lezama del Valle
Dr. Carlos Gutiérrez Avalos

CONTACTO:

Extensión: 2523 (Consulta externa cirugía general) o directamente al 55-50-57-35-12



SECCIÓN A Factores de riesgo radiológicos (IDRFs) Extensión del Tumor Primario				
	SÍ	NO	N/A	
A Extensión tumoral ipsilateral en dos compartimentos del cuerpo				A.1 Cuello-Tórax
				A.2 Tórax-Abdomen
				A.3 Abdomen-Pelvis
B Cuello				B.1 Tumor que engloba carótida y/o la arteria vertebral y/o la yugular interna
				B.2 Tumor que extiende a la base del cráneo
				B.3 Tumor que comprime la tráquea
C Union cervico-torácica				C.1 Tumor que engloba las raíces del plexo braquial
				C.2 Tumor que engloba los vasos subclavios y/o los vasos vertebrales y/o la arteria vertebral y/o la carótida
				C.3 Tumor que comprime la tráquea
D Tórax				D.1 Tumor que engloba la aorta y/o sus ramas principales
				D.2 Tumor que comprime la tráquea y/o los bronquios principales
				D.3 Tumor en el mediastino inferior infiltrado en la union costovertebral entre T9 y T12
E Toraco-abdominal				E.1 Tumor que engloba la aorta y/o la vena cava
F Abdomen/pelvis				F.1 Tumor que infiltra la porta hepatis y/o el ligamento hepato -duodenal
				F.2 Tumor que engloba ramas de la arteria mesentérica superior en la raíz del mesenterio
				F.3 Tumor que engloba origen del tronco celiaco y/o la arteria mesentérica superior
				F.4 Tumor que invade uno o los dos pedículos renales
				F.5 Tumor que engloba la aorta y/o la cava
				F.6 Tumor que engloba los vasos ilíacos
				F.7 Tumor pélvico que cruza la muesca isquiática
G Tumor con extensión intraespinal,cualquiera que sea la localización que tenga				G.1 Invasión de más de 1/3 en el plano axial y/o los espacios leptomeníngeos perimedulares no sean visibles y/o la señal del cordón medular sea anormal
H Infiltración de órganos/estructuras adyacentes				H.1 Pericardio
				H.2 Diafragma
				H.3 Riñón
				H.4 Hígado
				H.5 Bloque duodeno-pancreatico
				H.6 Mesenterio
				H.7 Otros órganos (H.8) considerados de similar importancia
				H.8 Organos infiltrados:
I Otras condiciones consideradas equivalentes a las enumerados arriba				I.1 Condición (especificar):



SECCIÓN A Estatus del tumor al diagnóstico		
IDRF NEGATIVO	Todas las filas se marcaron "No" ó N/A	
IDRF POSITIVO	Una o más filas se marcaron "Sí"	

SECCIÓN B Factores que NO son considerados de riesgo radiológicos (IDRFs)				
	SÍ	NO	N/A	
J Condiciones para valorar pero que no son consideradas IDRFs				J.1 Tumores primarios multifocales
				J.2 Derrame pleural con/sin células malignas DERECHO
				J.3 Derrame pleural con/sin células malignas IZQUIERDO
				J.4 Ascitis, con/sin células malignas

SECCIÓN C Metástasis Si el paciente no tiene metástasis marque todas las casillas "No"				
	SÍ	NO	N/A	
M Metástasis presente				
Localización de la metástasis				M.1 Células malignas presentes en la médula ósea en frotis o biopsia
				M.2 Células malignas presentes en la médula ósea en frotis o biopsia pero limitado a menos del 10% de las células nucleadas totales
				M.3 Células malignas presentes en la médula ósea en frotis o biopsia y que constituye más del 10% de las células nucleadas totales
				M.4 Piel
				M.5 Hígado
				M.6 Hueso cortical
				M.7 Ganglios linfáticos distantes (ver definiciones de estadificación INRGSS)
				M.8 Otras metástasis (especificar):

SECCIÓN C Edad del paciente		
	SÍ	
N Edad del paciente		N.1 < 12 meses (< 365 días)
		N.2 12- <18 meses (365 - <547 días)
		N.3 > ó = a 18 meses (> ó = a 547 días)

Esta lista de verificación tiene por objeto facilitar la estadificación correcta y consistente de acuerdo a INRGSS. Se puede utilizar como un formulario de informe estandarizado, y debe acompañarse de imágenes si se envía para su revisión central. Dado que la lista no pretende sustituir a los informes de radiología comunes, información sobre las modalidades de investigación y las fechas no se solicitan. La lista contiene los requisitos mínimos para una apropiada estadificación de acuerdo a la INRGSS. Está diseñado para su posible uso científico por los grupos cooperativos, y por lo tanto es importante que no sólo se marquen las casillas "Sí" -sino también las casillas "No" sean marcadas. Un "No" específico es necesario para documentar la ausencia de un IDRF.



Estadificación de la Enfermedad INRGSS			
Descripción del estadio	Al diagnóstico	Prequirúrgico	Postquirúrgico
L1 Tumor localizado IDRF negativo: tumor localizado que no afecta estructuras vitales (definidos de acuerdo con los factores de riesgo radiológicos) y confinado a un solo compartimento del cuerpo. <i>(Todas las filas de la sección A y C se comprueban "No" o "N/A")</i>			
L2 Tumoral locorregional IDRF positivo: tumor locorregional con presencia de uno o más factores de riesgo radiológicos en el estudio de imagen. <i>(Una o más filas en la sección A se comprueban "Si", y todas las filas de la sección C se comprueban "No" o "N/A")</i>			
M Cualquier enfermedad metastásica excepto estadio MS: tumor con metástasis a distancia <i>(excepto los descritos en el estadio MS)</i>			
MS Las metástasis confinadas a la piel, el hígado y / o la médula ósea en niños menores de 18 meses: <i>(casillas M.3, M.6, M.7, M.8 y N.3 NO pueden ser marcados "Si")</i>			

La estadificación de la enfermedad de acuerdo al INRGSS del paciente se decide solo una vez en el momento del diagnóstico. Sección A y B se pueden utilizar para reevaluaciones del estatus IDRF del paciente durante el tratamiento.

Procedimiento quirúrgico:		Fecha: _____
Cirugía planeada:	_____	
Cirugía realizada:	_____	
Hallazgos:	_____ _____ _____ _____ _____ _____	
Técnica:	_____ _____ _____ _____ _____ _____	
Observaciones:	_____ _____ _____ _____	



Estudio Histopatológico		
Diagnóstico: _____ _____		
Descripción microscópica: _____ _____ _____ _____		
Índice de mitosis celular: _____		
Grado de diferenciación: _____		
Descripción del estadio (Estadificación INSS)	Quirúrgico	Segundo tiempo
1 Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales microscópicamente negativos para el tumor (los ganglios adheridos al tumor primario y extirpados junto con éste pueden ser positivos).		
2A Tumor localizado sin extirpación macroscópica completa; ganglios linfáticos ipsilaterales negativos microscópicamente para el tumor.		
2B Tumor localizado con extirpación microscópica completa o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales deben ser negativos para el tumor.		
3 Tumor irresecable unilateral, infiltrante, que pasa la línea media, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o sin ésta; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos contralaterales; o tumor en la línea media con extensión infiltrativa bilateral (irresecable) o por afectación de ganglios linfáticos. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre ésta o hacia el lado opuesto de la columna vertebral.		
4 Todo tumor primario diseminado a ganglios linfáticos distales, huesos, médula ósea, hígado o piel, a excepción del definido como estadio 4s.		
4S Tumor primario localizado, como se define para el estadio 1, 2A y 2B con diseminación limitada a la piel, hígado y/o médula ósea, circunscrito a lactantes menores de 12 meses de edad. La MIBG debe ser negativa para la MO y el número de células tumorales debe ser <10% en biopsia o aspirado de MO.		
Observaciones:		

Evolución Clínica	Sí	No	Fecha
Resección Primaria			
a) Resección completa y Curación			
b) Resección incompleta			
Requirió quimioterapia neoadyuvante			
a) Buena respuesta al tratamiento			
b) Mala respuesta al tratamiento			
Requirió trasplante de médula ósea			
Se encuentra en vigilancia de la enfermedad			
Presento recaída local de la enfermedad			
Presento recaída a distancia de la enfermedad			
Muerte			



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud