

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN- MANAGUA.**

**Facultad de Medicina  
HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERON G.**



**Comportamiento Clínico patológico del neuroblastoma diagnosticado en el  
Hospital Infantil Manuel De Jesús Rivera en el periodo comprendido de enero  
del 2004 a Diciembre 2014.**

**Tesis para optar al título de:**

**Médico especialista en ANATOMIA PATOLOGICA.**

**Autora: Walleska Verónica Narváez Morales (MR3).**

**Tutora: Dra. Jenny Méndez (patóloga).**

**Asesor metodológico: Fernando Ruiz.**

**19 de Febrero de 2016.**

# ÍNDICE

DEDICATORIA.....	1
AGRADECIMIENTO.....	2
OPINION DEL TUTOR.....	3
INTRODUCCION.....	4
HIPOTESIS.....	5
ANTECEDENTES.....	6
JUSTIFICACION.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
OBJETIVOS.....	11
MARCO TEORICO.....	12
MATERIAL Y METODO.....	25
RESULTADOS.....	31
ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	33
CONCLUSIONES.....	36
RECOMENDACIONES.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38
ANEXOS.....	44

## **Dedicatoria**

Le dedico este trabajo monográfico principalmente a mi hijo, esposo y mi madre que siempre me apoyaron para culminar esta etapa de mi enseñanza.

## **Agradecimiento**

Le doy gracias a Dios primeramente, por sus bendiciones y así poder permitirme terminar un nuevo comienzo de mi vida.

A mis maestras Dras.; Jacqueline Ruiz, Jenny Méndez y Anielska Cordero, por brindarme en este periodo de tiempo todos sus conocimientos y enseñanza en estos años de residencia.

## **OPINIÓN DEL TUTOR**

El neuroblastoma constituye la neoplasia maligna más frecuente de la infancia y puede tener un buen pronóstico lo cual dependerá de varios factores sobre todo del estadio de los pacientes a la hora de su presentación inicial.

Con el presente estudio “comportamiento clínico-patológicos de neuroblastomas en paciente del Hospital la Mascota” se pretendió reflejar cómo se comporta esta neoplasia en la población infantil de nuestro país sobre todo de Managua, nuestra capital.

Encontramos que aún la mayoría de los casos acuden en etapas avanzadas, lo que indica que la localización de la neoplasia y la educación del paciente continúan siendo los principales elementos a tomar en cuenta para planear nuestras estrategias de trabajo, sobre todo en la parte de educación en salud a la población para que conozcan esta neoplasia y otras de similar presentación.

**Dra. Jenny Méndez**

**Especialista en Anatomía Patológica**

## Introducción

El Neuroblastoma es una neoplasia maligna originada de las células de la cresta neural que dan origen a la médula suprarrenal y a los ganglios simpáticos. De estas células primitivas y pluripotenciales conocidas como simpatogonia derivan las células ganglionares, feocromocitos y el tejido neurofibroso.

Desde el punto de vista histológico los tumores neuroblásticos conforman un espectro de neoplasias que reflejan diferentes etapas de maduración y diferenciación de los neuroblastos postgangliónicos, donde el Neuroblastoma es la forma menos diferenciada maligna y el ganglioneuroma su contraparte benigna bien diferenciada.

Este espectro de neoplasias y sus subtipos histológicos se correlacionan con características clínico-biológicas, de manera que los tumores menos diferenciados se asocian con etapas avanzadas y tienen un comportamiento clínico más agresivo.

Tiene un comportamiento biológico peculiar, siendo por un lado la neoplasia con más alta tasa de regresión espontánea y por otro uno de los tumores con más alta mortalidad por su poca respuesta a tratamiento, por lo que algunos lo han llamado el enigma y sigue siendo uno de los grandes retos y frustraciones de la Oncología Pediátrica, ya que a pesar de los avances en la terapia multimodal, en los últimos 20 años no se han alcanzado logros significativos en la sobrevida de pacientes mayores de un año con enfermedad avanzada.

## **Hipótesis**

EL comportamiento del neuroblastoma es adverso debido a que son diagnosticados tardíamente.

## Antecedentes

El Neuroblastoma es uno de los tumores sólidos malignos más frecuentes en niños y puede aparecer en cualquiera de los sitios anatómicos a lo largo de la cadena ganglionar simpática, así como en la glándula suprarrenal. A diferencia de otros tumores embrionarios de niños, el pronóstico en este tipo de tumor sigue siendo incierto y está influido por una gran variedad de factores.

Se han realizados estudios para determinar la evolución clínica y quirúrgica de los pacientes con esta patología, Entre octubre del 87 y junio del 92 en el Unidades de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil La Fe de Valencia, se registraron 140 lactantes menores de 1 año afectos de neuroblastoma. Representan el 40% de todos los casos. La media de edad fue de 0,3 años y el 73% eran menores de 6 meses. El estadio más frecuente fue el 1 (35%), seguido por el 4-S (20%). La proporción de factores pronósticos desfavorables encontrados fue: LDH 21%, ENE 14%, Ferritina 18%, Shimada 7%, DNA 35%, NMA 3%, TrakA 23%, P-glicoproteína 19%. Se realizó cirugía en 133 enfermos, que fue completa en 94 y > 90% en otros 22. Se informaron complicaciones quirúrgicas en el 12% de intervenciones. Setenta y tres niños recibieron quimioterapia y 7 radioterapias. La Sobrevida de toda la serie a los 5 años es del 91% y la SLA del 88%. La Sobrevida por estadios es 1-97%, 2A-88%, 2B-100%, 3-84%, 4-56% y 4-S-100%<sup>25</sup>.

Se realizó una revisión retrospectiva de 22 fichas de pacientes con neuroblastoma tratados en el Hospital Roberto del Río entre 1994 – 2004. Los datos se analizaron estadísticamente mediante pruebas Fisher- Irwing. En 22 pacientes estudiados, la forma inicial de presentación clínica más frecuente fue la de aquellos tumores

abdominales y pélvicos, seguida por tumores mediastínicos. La mayoría de los pacientes, al momento del diagnóstico, se encontraban en etapa I o en etapa IV (45% de los casos para cada etapa) <sup>18</sup>.

De los casos que se diagnosticaron en la etapa I, la mayoría de los neuroblastoma se hallaban ubicados en mediastino. De los casos que se diagnosticaron que se encontraban en etapa IV, la mayoría tenían localización abdominal<sup>18</sup>.

En la Unidad de Oncología, Dpto. Cirugía Pediátrica, Hospital Materno-Infantil, Barcelona, Se han estudiado 32 pacientes consecutivos afectados de neuroblastoma abdominal con edades comprendidas entre 1 mes y 10 años, con una media de 3 años, observados desde 1993 hasta 1997. Distintos parámetros como la edad, la ferritina, la delección del cromosoma 1p36, la ploidía cromosómica, lactato deshidrogenasa (LDH), la amplificación del N-myc y la enolasa neuronal específica fueron estudiados y relacionados con el tipo de histología de Joshi y el estadio en el momento del diagnóstico según la International Neuroblastoma Staging System (INSS) para conocer el pronóstico. Todos los pacientes fueron tratados mediante Quimioterapia y cirugía y, en algunos casos, con radioterapia y trasplante de médula ósea<sup>22</sup>.

En el Servicio de Salud Metropolitano Norte, Facultad de Medicina Hospital Clínico de Niños, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Roberto Del Río, se estudiaron 129 pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, 60 fueron remitidos para tratamiento quirúrgico del tumor primario. Las edades oscilaban de uno a 180 meses, con un ligero predominio en varones 33(55%). El código utilizado fue el INSS (International Neuroblastoma Staging System) y la mayoría de los pacientes fueron clasificados como estadio III (31/51, 7%) y IV (23/38, 3%). La localización del tumor primario fue la suprarrenal más frecuente en 37(61, 7%)<sup>21</sup>.

El régimen de quimioterapia de primera se utilizó NB84 en 52(86, 7%) pacientes, en 4(6, 7%), la NB91. La quimioterapia preoperatoria se realizó en 26 (43, 3%). La terapia de radiación a la cama del tumor se realizó en 10 pacientes. De los 60 pacientes estudiados, 26(43, 3%) fueron sometidos a resección completa del tumor primario, 16(26, 7%) fueron sometidos a resección parcial y en 18 (30%) no fue posible extirpar el tumor, realizar sólo la biopsia. Las complicaciones postoperatorias ocurrieron en 17 pacientes (28, 3%) fue la hemorragia intraoperatoria más frecuente. Más de un procedimiento quirúrgico fue necesario en 17 pacientes (28, 3%). La recurrencia del tumor primario en 22 pacientes (36, 7%). Entre los pacientes, 28(46, 7%) progresaron a la muerte. Las principales causas fueron la progresión de la enfermedad en 13(46, 4%) y sepsis en 12(42, 8%)<sup>21</sup>.

## **Justificacion**

Este estudio permitirá presentar pautas clínicas histopatológicas y de laboratorio que permitan un mejor diagnóstico y como consecuencia influir en el pronóstico de forma positiva.

## **Planteamiento del problema**

Cuál es el comportamiento Clínico patológico del neuroblastoma diagnosticado.  
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.

# Objetivos

## Objetivo general

Conocer comportamiento Clínico patológico del neuroblastoma.

Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.

## Objetivos específicos.

1. Determinar las características generales .(edad, sexo, origen)
2. Identificar las características clínicas al momento del diagnóstico.(signos y síntomas )
3. Describir características patológicas al momento del diagnóstico (tipo histológico ,estadio, metástasis)
4. Identificar las complicaciones.
5. Conocer las características del laboratorio( cribado de catecolaminas en orina, Rx ,US, TAC, IMR,MYC)

## **Marco Teorico**

El neuroblastoma es el tumor extracraneal sólido más frecuente en la infancia<sup>1</sup>, y el cuarto en frecuencia en el cómputo total de neoplasias infantiles después de las leucemias, los tumores del sistema nervioso central (SNC) y linfomas. Representa el 7%<sup>2</sup> de todos los cánceres pediátricos y es la causa del 15% del total de muertes por procesos oncológicos en la infancia. Presenta un amplio espectro de comportamiento, ya que se trata de la neoplasia en que se han demostrado más casos de regresión espontánea y diferenciación a tumor benigno, mientras que en niños con formas metastásicas puede causar el fallecimiento.

En los últimos años se ha desarrollado una importante investigación para predecir el riesgo de recaída al diagnóstico, lo que ha permitido clasificar a los pacientes en grupos pronósticos para adaptar la intensidad del tratamiento al "riesgo". Al aplicar estos principios, la supervivencia de los niños con neuroblastoma ha aumentado en las últimas décadas<sup>3</sup>.

### **Epidemiología**

La incidencia del neuroblastoma oscila entre 8 y 10 casos por millón de niños y año<sup>1</sup>. Se han descrito casos familiares de neuroblastoma, pero son raros; en estos casos, se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta. Se ha observado una frecuencia mayor en pacientes afectados de neurofibromatosis y síndrome de Beckwith-Wiedeman. Se desconoce la etiología del neuroblastoma.

### **Presentación clínica**

El neuroblastoma puede originarse a lo largo de toda la cadena simpática, por lo que la localización del tumor primitivo puede ser muy variable. Las localizaciones más frecuentes son el abdomen (69%), especialmente en niños mayores, y el mediastino (21%), más importante en lactantes. Un 1% de los casos se diagnostican por las metástasis sin que se pueda localizar el tumor primitivo.

La mayoría de los diagnósticos se realizan en menores de 5 años, y su detección es rara después de 10 años.

Las metástasis se producen por vía hematológica y linfática y están presentes en el 43% de los niños al diagnóstico, especialmente en los mayores de 1 año, siendo las más frecuentes en la medula ósea, el hueso, el hígado y la piel. La sintomatología depende de la compresión e infiltración de órganos vecinos, de las metástasis y, en ocasiones, de síndromes paraneoplásicos. En el lactante, es típico el descubrimiento casual de una masa abdominal o torácica asintomático en un examen sistemático de salud. En el niño mayor, es más frecuente el síndrome de "malestar maligno", caracterizado por palidez, anemia, dolor de extremidades y febrícula.

Los *tumores paraespinales* pueden producir cuadros de compresión medular por invasión del canal a través de los agujeros de conjunción. El cuadro es más frecuente en neuroblastoma torácicos y en lactantes, y puede llegar a causar una paraplejia completa si no se diagnostican y tratan a tiempo.

Los tumores cervicales o mediastínicos pueden acompañarse de *síndrome de Horner*, consistente en ptosis palpebral, miosis y anhidrosis del lado afectado por lesión del ganglio estrellado.

En algunos casos, pueden presentar taquicardia, rubor facial e hipertensión arterial mediada por secreción de catecolaminas o mediada por renina, por afectación de los vasos renales por infiltración tumoral.

El neuroblastoma metastásico puede producir sintomatología según los órganos diana:

- La afectación masiva del hígado es particularmente frecuente en lactantes (estadio 4S) (tabla 1) y produce gran distensión abdominal por la enorme hepatomegalia. En casos extremos, dificulta el retorno venoso, y se produce edema del escroto y las extremidades inferiores, así como dificultad respiratoria.
- Las *metástasis subcutáneas* (típicas del estadio 4S) (tabla 1) se manifiestan como nódulos múltiples duros, no dolorosos y, a veces, de coloración azulada.
- En el niño mayor con *metástasis óseas*, es frecuente la afectación de huesos periorbitarios y retrobulbar, causando proptosis y equimosis periorbitaria o "hematoma en anteojos".

Tabla 1

Sistema internacional de Estadificación	Del neuroblastoma (INSS)
Estadio 1	Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual o sin esta, ganglios linfáticos ipsilaterales, representativos, microscópicamente negativos para el tumor (como los nódulos adheridos al tumor primario y extirpado junto con este pueden ser positivos).
Estadio 2A	Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta ganglios linfáticos ipsilaterales, representativos,

	negativos para el tumor microscópicamente
Estadio 2B	Tumor localizado con escisión macroscópica completa o sin esta, ganglios linfáticos ipsilaterales positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.
Estadio 3	Tumor irreseccable unilateral, infiltrante más allá de la línea media, con afectación de los ganglios regionales o sin esta, o tumor unilateral localizado, con afectación de los ganglios linfáticos regionales contralaterales, o tumor en la línea media con extensión bilateral por infiltración (irreseccable) o por afectación del ganglio linfático. La línea media está determinada por la columna vertebral.
Estadio 4	Todo tumor primario con diseminación a ganglios distantes, hueso, médula ósea hígado, piel u otros órganos con excepción de lo definido para el estadio 4S.
Estadio 4s	Tumor primario localizado, como se define para el estadio 1,2A o 2B, con diseminación limitada a piel, hígado y medula ósea. La afectación medular debe de ser mínima(o sea < 10% de células nucleadas totales identificadas

	<p>como malignas por biopsia de hueso o aspirado de medula ósea).Una afectación de medula más extensa se considera como enfermedad en estadio 4.Los resultados de gammagrafía con metayodobencilguanidina, en caso que se efectue, deben de ser negativos para la enfermedad en la medula osea.</p>
--	---

La afectación medular puede dar dolor óseo en la deambulaci3n o irritabilidad en los lactantes. Hay algunos s3ndromes paraneopl3sicos caracter3sticos de este tumor:

1. El s3ndrome opsocerebelomiocl3nico, que parece tener un origen autoinmunitario, puede asociarse al neuroblastoma hasta en un 2-4% de los casos, y se caracteriza por irritabilidad continua, junto con movimientos incontrolados de los ojos en todas direcciones (opsoclonus) y, en ocasiones, tambi3n ataxia cerebelosa y/o mioclon3as. Se suele dar en neuroblastomas localizados, sin amplificaci3n del gen N-myc (NMA) y con buen pron3stico vital. Sin embargo, puede llevar a secuelas motoras y cognitivas, d3ficit en el lenguaje y trastornos del comportamiento a largo plazo<sup>4</sup>.

Hay controversia actual sobre cu3l debe ser el tratamiento, glucocorticoides frente a inmunoglobulinas intravenosas. Tambi3n puede existir sin asociarse al neuroblastoma, pero casi en el 50% de ellos se descubrir3 un neuroblastoma asociado.

2. Un 7-9% son tumores secretores de p3ptido intestinal vasoactivo, por lo que presentan un cuadro de diarrea acuosa intratable, con hipopotasemia, hipocalcemia y deshidrataci3n. La resecci3n quir3rgica suele resolver completamente los s3ntomas.

## Diagnóstico

Para confirmar el diagnóstico de neuroblastoma hay unos criterios consensuados<sup>5</sup>:

1. Diagnóstico anatomopatológico del tejido tumoral con o sin inmunohistoquímica, microscopia electrónica o aumento de catecolaminas urinarias (o séricas) o sus metabolitos (ácido homovanílico, vanilmandélico o dopamina).
2. Infiltración de la médula ósea (aspirado o biopsia) por células tumorales y aumento de la excreción urinaria de catecolaminas.

Para clasificar la extensión del neuroblastoma al diagnóstico, se creó el International Neuroblastoma Staging System (INSS), revisado en 1993 (tabla 1). El International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) (tabla 2) se utiliza para valorar la respuesta<sup>6</sup>. Ambos surgieron por consenso entre los principales grupos de trabajo en neuroblastoma de Estados Unidos, Europa y Japón<sup>6,7</sup>.

**Tabla 2.** Criterios internacionales de respuesta en neuroblastoma(INRC)

<b>Respuesta</b>	<b>Tumor primario</b>	<b>Metástasis</b>
Completa	Sin tumor	Sin tumor, catecolaminas normales.
Parcial, muy buena	Disminución 90-99%	Sin tumor Se permiten cambios residuales en huesos en tecnecio 99
Parcial	Disminución >50%	Disminución >50% en todas las localizaciones medibles. Huesos y médula ósea: disminución >50% del

		número de zonas positivas. Sólo se permite una muestra de médula ósea positiva.
Mixta	Sin nuevas lesiones	Reducción >50% de cualquier lesión medible, con reducción <50% de otras o aumento <25% de alguna lesión preexistente.
Sin respuesta	Sin lesiones nuevas	Reducción <50%, pero asociado a aumento 25% de cualquier lesión preexistente.
progresión	Aparición de cualquier lesión nueva.	Aumento >25% de cualquier lesión medible, médula ósea que se hace positiva siendo negativa previamente.

Así pues, la confirmación histológica se requiere para el diagnóstico definitivo. El tejido se obtiene del tumor primario o del aspirado/ biopsia de médula ósea en los niños que tienen afectación metastásica en médula ósea.

Se deben realizar 2 aspirados y 2 biopsias de médula ósea para excluir la infiltración. En los lactantes, las biopsias se pueden sustituir por otros 2 aspirados.

- \* Ecografía: es muy sensible para los tumores abdominales, e incluye la detección de metástasis linfáticas y hepáticas; sin embargo, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) valoran mejor el

- volumen del tumor; además, esta última es superior para evaluar la invasión del canal medular. Es necesario realizar una radiografía de tórax, la RM/TC
- \* se realizarán en caso de masa o adenopatías que se extienden al tórax. En caso de clínica compatible con afectación cerebral, se realizará TC craneal.
  
  - \* Gammagrafía ósea con metayodobencilguanidina (MIBG): es un isótopo radiactivo que sigue las mismas rutas metabólicas que las catecolaminas, y es captado específicamente por el tumor y sus metástasis en el 86% de los neuroblastoma, por lo que se recomienda en el diagnóstico y en las evaluaciones posteriores<sup>8</sup>. En los casos en que no hay captación en el tumor primario, debe realizarse gammagrafía con tecnecio 99 para excluir la presencia de metástasis óseas.

La determinación de catecolaminas en orina<sup>9</sup> es uno de los métodos más fiables para el diagnóstico y el seguimiento del tumor durante y después del tratamiento. La sensibilidad y la especificidad de la técnica se aproximan al 90-95%. Puede verse influido por la dieta (vainilla, plátano) u otros fármacos.

## Anatomía patológica

El neuroblastoma forma parte del grupo de tumores de células azules, redondas, pequeñas típicas del niño. Se cree que procede de células primitivas del sistema simpático pluripotenciales. Hay 3 patrones histopatológicos clásicos que reflejan un espectro de maduración y diferenciación (tabla 3):

**Tabla 3.** Clasificación patológica internacional (INPC)

A) Neuroblastoma Subtipo indiferenciado. Subtipo pobremente diferenciado Subtipo en diferenciación
B) Ganglioneuroblastoma. Subtipo entremezclado Subtipo nodular
C) Ganglioneuroma En maduración Maduro

*Neuroblastoma típico:* compuesto por células pequeñas, de tamaño uniforme, con núcleo denso hiper cromático y escaso citoplasma. La presencia de prolongaciones neuríticas es patognomónica, las seudorosetas de Homer-Wright son otro hallazgo frecuente.

- En el otro extremo, el *ganglioneuroma* es un tumor completamente diferenciado, compuesto de células ganglionares maduras, estroma y células de Schwan.

- El *ganglioneuroblastoma* es un tumor heterogéneo que presenta características de ambos tumores en diferentes proporciones. Se subclasifica en difuso o nodular, teniendo un peor pronóstico este último.

Shimada et al<sup>10</sup> desarrollaron una clasificación histológica que, combinando la edad del paciente con otros factores, como el grado de diferenciación y el índice de mitosis-cariorrexis, ha demostrado tener valor pronóstico. Recientemente, un grupo de patólogos de Estados Unidos y Europa encabezados por Shimada la han refinado y mejorado, y la han convertido en la INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification<sup>11</sup>), que es la clasificación histológica utilizada actualmente por todos los grandes grupos en sus estudios cooperativos.

### **Biología y enfermedad molecular**

La Amplificación del gen N-myc, se da en el 20% de los neuroblastomas, sobre todo en formas avanzadas (33%) y en menor proporción en estadios 1, 2, 3 y 4S (9%). Se asocia a mal pronóstico por rápida progresión tumoral.

La delección del 1p13 se encuentra en un 47% de neuroblastomas, especialmente en estadios avanzados, se asocia casi siempre con NMA y, en los tumores en que se presenta de forma aislada, se asocia con más riesgo de recidivas locales.

La ganancia de 17q es un cambio cromosómico frecuente en tumores neuroblásticos y que tiene significado pronóstico desfavorable, con independencia de otros factores<sup>14</sup>, aunque hay resultados controvertidos según el tamaño del fragmento cromosómico ganado.

Las alteraciones en el brazo q del cromosoma 11 también tienen un efecto pronóstico desfavorable en pacientes con tumores no metastásicos<sup>2</sup>.

Los tumores con índice de ADN aneuploide (especialmente triploide) suelen ser localizados y de mejor pronóstico que los diploides o tetraploides, especialmente en niños pequeños.

### **Cribado de neuroblastoma**

Más del 90% de los neuroblastomas excretan metabolitos de las catecolaminas en la orina; por otra parte, la edad es un factor pronóstico muy importante. Por ello, se han llevado a cabo estudios extensos<sup>15,16</sup> de detección temprana mediante determinación de catecolaminas urinarias, pensando en que la rápida detección de la enfermedad en fase localizada podría disminuir la incidencia de enfermedad de alto riesgo o avanzada y así mejorar la supervivencia.

Pero los pacientes diagnosticados por cribado estaban habitualmente en estadios iniciales, sin NMA y tenían muy buen pronóstico, y los niños negativos en el cribado, en los que se diagnosticaba un neuroblastoma más tarde, presentaban estadios avanzados y con biología desfavorable. Es decir, los programas de cribado aumentaban la incidencia de neuroblastomas "favorables", mientras que fallaban en reducir la incidencia de enfermedad avanzada desfavorable, por lo que no disminuían la mortalidad. Estos datos indican que hay al menos 2 tipos distintos de neuroblastoma: uno con factores biológicos favorables y gran capacidad de regresión espontánea, que desaparecería en su mayoría sin necesidad terapéutica, y otro que afecta a niños mayores, con factores biológicos desfavorables.

### **Factores pronósticos**

Los factores pronósticos clásicos en el neuroblastoma eran la edad y el estadio, a los que en los últimos años se han añadido otros factores histológicos y biológicos del tumor que han permitido identificar subgrupos con diferente pronóstico vital<sup>17</sup>.

La importancia de este enfoque radica en la adaptación del tratamiento al "riesgo"<sup>18</sup> que se realiza desde el diagnóstico y que ha permitido desescalar el

tratamiento en las formas favorables e intensificarlo en los de mal pronóstico (tabla 4). Esto sólo se puede realizar con garantía si se ha estudiado completamente al paciente, incluidos estudios biológicos del tumor, para lo que es imprescindible realizar biopsia, y que ésta se estudie en un laboratorio de referencia o con amplia experiencia.

*Tabla 4. Comparación de la estadificación por riesgo en los diferentes grupos cooperativos*

Riesgo	GPOH	COG	SIOPEN	Japón
Bajo	Estadio 1 cualquier edad y N-myc Estadio 2, 3, 4S < 1 año, asintomático Estadio 2 > 1 año extirpable	Estadio 1,2, 4S de cualquier edad sin NMA Shimada favorable Hiperdiploide o casi triploide	Estadio 1, 2 > 1 año sin NMA Estadio 1, 2, 4s en lactantes, sin NMA Estadio 4 en lactante sin metástasis en hueso, pulmones o SNC	Estadios 1 y 2 Menores de 1 año Estadio 1, 2, 3, 4S sin NMA
Intermedio	Estadios 2, 3, 4S < 1 año con síntomas amenazadores Estadios 2 y 3 mayores de 1 año, inextirpable	Estadio 2, 4 < 1 año, sin NMA Estadio 4S, < 1 año, sin NMA, con Shimada desfavorable y /o tumor diploide Estadio 3 mayor de 1 año, sin NMA y Shimada favorable	Estadio 3, < 1 año y sin NMA Estadio 3 > 1 año y sin NMA Estadio 4 en lactantes con metástasis en hueso, SNC, pulmón o pleura sin NMA	Estadio 3 > 1 año y sin NMA Estadio 4 en lactantes sin NMA
Alto	Estadio 1, 2, 3, 4S cualquier edad con NMA Estadio 4 cualquier edad y N-myc	Estadio 4 mayor de 1 año Estadio 3 > 1 año, con NMA y /o sólo Shimada desfavorable Estadio 2, 3, 4, 4S < 1 año y NMA Estadio 2 > 1 año, NMA y Shimada desfavorable	Estadio 4 > 1 año Estadio 2, 3, > 1 año y NMA	> 1 año, estadio 4 y sin NMA Cualquier edad y estadio con NMA

COG: Children's Oncology Group; GPOH: German Pediatric Oncology-Hematology; NMA: amplificación del gen N-myc; SIOPEN: European Neuroblastoma-International Society Pediatric Oncology; SNC: sistema nervioso central.

Aunque hay multitud de factores pronósticos conocidos, muchos de ellos no tienen un valor independiente y se presentan asociados con otros de más peso específico.

La edad, el estadio y la NMA son los factores admitidos por todos los grupos cooperativos. A ellos se añaden con menor valor la clasificación histológica de Shimada, la delección del 1 p y la ploidía. Otros marcadores biológicos, como el receptor de la tirosincinasa (TRKA/ B), la resistencia a quimioterapia (MDR1) y la ganancia del 17p, han demostrado valor pronóstico en estudios.

El límite de edad para separar formas de riesgo ha sido de 12 meses clásicamente; sin embargo, estudios recientes con series grandes con factores biológicos del tumor estudiados demuestran que su influjo favorable se ejerce hasta los 18-20 meses<sup>19</sup>.

### **Tratamiento Utilizado en el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera**

**Cirugía:** En los estadiaje tempranos procurando la exceresis del tumor, juega un papel fundamental, se procura no realizar procedimientos complejos, debiéndose tomar biopsia para diagnostico histopatológico.

**Quimioterapia:** Se procura la reducción del tumor para posteriormente realizar la cirugía. Existen diversos protocolos con quimioterapia utilizando drogas que muestran actividad contra las células del neuroblastoma, tomando en cuenta la edad, el estadio y las características biológicas del tumor, entre estas tenemos: Ciclosfosfamida, Adriamicina, Cisplastino, Etoposide y Vincristina.

**Radioterapia:** Es un tumor radio-sensible, sin embargo, su utilidad aun es controversial, se recomienda en tumores estadios III y IV, y sin amplificación de N-myc y cuando hay evidencia de enfermedad residual después de la quimioterapia o progresión. También se recomienda en la metástasis ósea dolorosa para mejorar la sintomatología.

## **Material y Metodos**

### **Área de estudio**

El estudio se realizara en Sala de oncología de Hospital Manuel De Jesús Rivera.

### **Tipo de Estudio**

Observacional, tipo descriptivo, serie de casos.

### **Universo**

Estuvo constituido por 20 pacientes diagnosticados con Neuroblastoma en el Hospital Manuel de Jesús Rivera, en el periodo comprendido de Enero 2004 a Diciembre 2014.

### **Muestra**

Estuvo conformada por 20 que representan el 100% de los pacientes con diagnóstico.

### **Muestreo**

No probabilístico, por conveniencia

### **Criterios de Inclusión**

1. Paciente ingresado en el HIMJR con diagnóstico de neuroblastoma en el periodo establecido de Enero 2004 a Diciembre 2014.

2. Paciente con expediente clínico con historia clínica completa.

### **Criterio de Exclusión**

1. Pacientes ingresados en el HIMJR con diagnóstico oncológico diferente a neuroblastoma.

### **Fuente de la Información**

La fuente de la información en este estudio es secundaria, se recolectó la información de los expedientes clínicos en el servicio de estadísticas, y de las fichas técnicas de cada paciente archivadas en el Servicio de Estadísticas del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

### **Método e Instrumento para la recolección de la información**

Se diseñó un instrumento para recolectar la información, esto es una ficha técnica que contenía información de interés del paciente; con esta ficha se procedió a la recolección de la información en los expedientes clínicos del paciente. Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de cada paciente diagnosticado con neuroblastoma.

### **Plan de tabulación**

Los datos obtenidos fueron digitados con el programa Excel y procesados a través del programa estadístico para la salud SPSS v19. La información obtenida se analizó a través de tablas de distribución y frecuencia.

## **Variables del Estudio.**

Edad

Sexo

Procedencia

Signos y Síntomas presentes

Métodos diagnósticos (Ecografía, Radiografía, TAC, Resonancia)

Localización del tumor

Edad al Diagnostico

Diagnostico histopatológico

Estadio al Diagnostico

Cirugía Realizada

Complicaciones(metástasis).

Evolución

## Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Indicador	Valor
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su ingreso al hospital	Exp clx	Menor de 1 año 1 a 3 años 4 a 6 años Mayor 6 años
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas con las cuales el individuo nace	Expediente Clínico	Masculino Femenino
Procedencia	Lugar geográfico donde reside una persona	Expediente Clínico	Managua Chinandega Estelí León Granada
Síntomas	Referencia subjetiva que da un enfermo por la percepción o cambio que reconoce como anómalo, o causado por un estado <u>patológico</u> o <u>enfermedad</u>	Expediente Clínico	Pérdida de Peso Adenopatías Masa Palpable Proptosis
Signos	Manifestación objetivable consecuente	Expediente Clínico	Dolor Abdominal Fiebre

	a una enfermedad o alteración de la salud, y que se hace evidente en la biología del enfermo		Palidez Mucocutanea Distensión Abdominal Mal estado General
Localización del Tumor	Sitio Anatómico de identificación del tumor primario	Expediente Clínico	Cervical Mediastino Abdominal Pélvico
Edad al Diagnostico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su ingreso al Diagnostico	Años	Menor de 1 año 1 a 3 años 4 a 6 años Mayor 6 años
Diagnostico Patológico	Clasificación Patológica del tumor	Expediente Clínico	Neuroblastoma bien diferenciado Ganglioneuroblastoma bien diferenciado Neuroblastoma poco diferenciado Neuroblastoma indiferenciado
Estadio al Diagnostico	Clasificación Clínica del tumor	Reporte patológico	Estadio I Estadio II a y b Estadio III Estadio IV Estadio IV S

Cirugía Realizada	Extirpación total o Parcial	Nota operatoria	Resección total Resección parcial
Complicaciones	Infiltración por tumor	Expediente Clínico	Presente Ausentes
Evolución	Condición clínica de los pacientes posterior a cumplir tratamiento	Expediente Clínico	Alta Abandono Fallecido Seguimiento

## Resultados

Se realizó un estudio observacional descriptivo de serie de casos, de los niños con neuroblastoma que fueron atendidos, en el periodo comprendido de Enero del 2004 a Diciembre del 2014, esto con el objetivo de determinar el comportamiento de esta enfermedad frente a un diagnóstico tardío, obteniendo los siguientes resultados:

En relación a las características clínico epidemiológicas de los niños en estudio tenemos que la edad más frecuente de presentación fueron los niños de 1 a 3 años con 12 casos para un 60%, seguido los de 4 a 6 años con 7 casos para un 35%, y por último los mayores de 6 años con 1 caso para un 5 % no se registraron pacientes menores de 1 año, el sexo que predominó fue el femenino que se presentó con 12 pacientes para un 70% y el masculino lo establecieron 6 pacientes para un 30%. La mayoría de los casos su procedencia es de origen urbano con 13 casos para un 65%, seguido del Rural con 7 casos para un 35 %.

Los signos que mayormente fueron presentados por los pacientes en estudio tenemos que destacar la distensión abdominal en 10 pacientes para un 50%, también se presentó el dolor abdominal en 5 pacientes para un 25%, el mal estado general se presentó en 3 pacientes para un 15% y la fiebre solo se presentó en 2 pacientes que representó el 10%. Los síntomas por orden de frecuencia fueron masa palpable en 14 de los pacientes para un 70%, seguido de pérdida de peso en 4 para un 20% y en último lugar adenopatías para un 10%

El medio auxiliar para el diagnóstico más utilizado fue el Ultrasonido el cual se practicó en el 35% de los pacientes, después estuvo en orden de frecuencia la

tomografía en combinación con el ultrasonido para otro 35%, la Resonancia Magnética, el ultrasonido y radiografía en 10% solo fue realizada la Tomografía Axial Computarizada como medio diagnóstico único en 5%. La edad al momento del diagnóstico fue en su mayoría predominio de los niños menores de 1 año con 11 casos para un 55%, seguido de los niños de 1 a 3 años con 6 casos para un 30%, los de 4 a 6 años se presentaron solamente 3 casos para un 15%.

La localización del sitio primario del tumor el que más predominio fue a nivel abdominal con 17 casos para un 85%, seguido de los pacientes que los presentaban a nivel pélvico con 2 casos que representaron el 10%, mientras que a nivel cervical se caracterizaron por presentarse en 1 caso cada uno para un 5%. En la cirugía realizada se encontró cirugía completa en 15 casos para un 75% y cirugía parcial en 5 para un 25%.

En relación al estadiaje de los pacientes en estudio se determinó que los de estadio IV predominaron presentando 12 casos para un 60%, seguido del estadiaje IVs que se presentó en 4 pacientes para un 20%, posteriormente tenemos que los de estadios I,IIa,IIb y III solo se presentó 1 caso en cada uno para un 5%, respectivamente .

El diagnóstico histopatológico que predominó con 10 casos para un 50% fue el de neuroblastoma indiferenciado, seguido por neuroblastoma poco diferenciado con 7 casos para 35%, neuroblastoma bien diferenciado con 2 casos para un 10% y por último ganglioneuroblastoma bien diferenciado con 1 caso para un 5%.

De las complicaciones tenemos que se presentaron en 2 casos 10% y 18 no las presentaron para un 90%,

Con respecto a la evolución de los pacientes estudiados por neuroblastoma tenemos que 17 casos son con seguimiento libre de enfermedad para un 85%, 2

corresponden a seguimiento con complicaciones para un 10% y un solo caso de abandono para un 5% , fallecidos.

## **Analisis y Discusión de los Resultados**

La edad de predominio de los pacientes que padecieron con enfermedad de neuroblastoma fueron los niños de 1 a 3 años con 12 casos que representan un 60%, de 4-6 años con 35% de incidencia que representan 7 casos, seguido de los mayores de 6 años con un 5% que representan 1 caso, en un estudio realizado por Rostion, Carmen en la universidad de Chile, en el Hospital Clínico del Niño, se realizó una revisión de los niños con Neuroblastoma encontrado que la frecuencia de presentación fue en su mayoría 1 a 5 años en el 50% de los casos, y menores de 1 año fueron el 26%<sup>13</sup>, sin embargo, en el estudio publicado por Martínez Ibáñez, en el Hospital Materno Infantil de Barcelona, sus resultados coinciden con el nuestro en donde en su mayoría los niños fueron de 1-3 años en el 37.5% de los casos y solo 2 pacientes fueron mayores de 5 años<sup>19</sup>. En relación al sexo tenemos que el que predominó fue el sexo femenino con un 70%, en el estudio presentado por Rostion y Jauregui se observó igual número de casos tanto para mujeres como para varones<sup>13</sup>, sin embargo encontramos que en el estudio publicado por Ibáñez se encontró también coincidencia en relación al nuestro en donde existió predominio del sexo femenino, en este caso fue del 81% para mujeres y 19% para varones<sup>19</sup>, otro estudio de neuroblastoma y e igualmente en Latino América es el descrito por Carvalho Vilela, realizado en Servicio Salud Metropolitano Norte, Hospital Clínico de Niños, con predominio en varones en el 55%<sup>24</sup>

La procedencia de los pacientes fue de predominio Urbano, esto explicado por la alta densidad de población que existe en las cabeceras departamentales. Los

síntomas que predomina descritos en la literatura son masa abdominal palpable en el 60% de los casos en un reporte publicado por Ibáñez<sup>24</sup>, otros síntomas que se reportan en este mismo estudio fue la diarrea y distensión abdominal, cuando la masa se localizaba en el mediastino se caracterizaba por sintomatología respiratoria como era los broncoespasmos y la disnea<sup>24</sup>, en nuestro estudio predominó la distensión abdominal que se presentó en el 50% de los casos, esto en concordancia al sitio de mayor frecuencia de presentación del tumor primario que fue a nivel abdominal en el 85% de los casos, otros signo reportado en nuestro estudio es la masa abdominal palpable con un 70%, en relación al estudio reflejado por Ibáñez tuvo una frecuencia del 39%<sup>24</sup>, se observó el dolor abdominal altamente relacionado con la sintomatología reflejada por los niños en estudio hasta de un 25% .

Los estudios radiológicos más utilizados fue el ultrasonido y tomografía en el 35% de los casos para cada una, esto en referencia al ultrasonido debido a su alta disponibilidad en la unidad de salud, además de tratarse de un medio auxiliar diagnostico con buena sensibilidad, no es invasivo, pero es operador dependiente, lo que en ocasiones conduce a falsos negativos, otro medio auxiliar bastante utilizado fue la Radiografía simple con ultrasonido y resonancia que la realizaron en el 10% de los niños y la Tomografía Axial Computarizada solo fue utilizada en el 5%, siendo esta última de mayor sensibilidad y especificidad que el Ultrasonido en relación a esta patología, no se practicó en el total de los niños posiblemente por poca disponibilidad que existía de esta hace 2 años, actualmente se cuenta con el servicio de tomografía en el centro, se está realizando al 100% de los niños con sospecha de procesos tumorales, en los estudios antes mencionados se practicó en todos los pacientes logrando un diagnóstico más certero en base a la localización del sitio primario del tumor.

Siendo un hospital de referencia nacional y dedicado al estudio de las patologías oncológicas, así, como al tratamiento del mismo, se observó que la edad de presentación de ingreso de los pacientes, estudiados hasta obtener un

diagnóstico definitivo, fue el predominio los niños menores de 1 años con el 55% y los de 1 a 3 años con el 30%. El sitio de localización del tumor primario fue a nivel abdominal en el 85% de los casos, como se había mencionado anteriormente, esto se correlaciona con los estudios citados, en donde se observa el predominio a este nivel, seguido de la localización en retroperitoneo, más específicamente suprarrenal en el 28%, como lo describe Carvalho Vilela con una frecuencia de tumor primario a nivel suprarrenal del 61.7%<sup>24</sup>.

El estudio histopatológico de los mismos determino que en su mayoría se encontraban en el estadio IV en el 60% de los casos, seguido del estadio IVs en el 20% y el estadio I,IIa,IIb y III en el 5% para cada uno, Carvalho Vilela reporta un predominio del estadio III y IV con más del 30% de los casos publicados en su estudio<sup>24</sup>, sin embargo Rosti3n y Jáuregui hacen un reporte similar al obtenido en nuestro estudio, con predominio del estadio IV hasta en el 45%, con predominio a nivel abdominal<sup>13</sup>. En el 75% de los casos se practicó una resección total del tumor y el 25% de los niños se realizó resección incompleta del mismo, el reporte presentado por los autores Rosti3n y Jáuregui el 32% de estos se practicó resección total del tumor antes de recibir quimioterapia y solo 4 casos de 22 pacientes en estudio recibieron como primer manejo la quimioterapia y después se practicó la resección total del tumor primario<sup>13</sup>, al 28% de los niños se practicó biopsia de medula ósea por sospecha de metástasis a ese nivel.

Del diagnóstico histopatológico que predomino fue el neuroblastoma indiferenciado con 50% de los casos, seguido por neuroblastoma poco diferenciado con 35%, probablemente esto se debe a que la gran mayoría de los pacientes de nuestro estudio fueron diagnosticados antes de un año de edad y las células aún son muy inmaduras.

En cuanto a las complicaciones la metástasis represento el 10%, esto se debe probablemente a que fueron diagnosticadas tardíamente y en un estadio mas avanzado.

El total de niños estudiados en cuanto a su evolución 85% corresponden a seguimiento libre de enfermedad, 10% a seguimiento con complicaciones un 5% para un abandono.

## **Conclusiones**

1. La edad de mayor presentación fue de 1-3 año con 60%, con predominio del sexo femenino en 70%, y de procedencia urbana en el 65%.
2. El signo y síntoma que sobresalió en el estudio fue Distensión abdominal con 50%, masa abdominal palpable con en el 70%, el sitio primario del tumor se localizó a nivel abdominal en 85%.
3. El medio auxiliar para el diagnóstico más utilizado fue el Ultrasonido el cual se practicó en el 35% de los pacientes, después estuvo en orden de frecuencia la tomografía en combinación con el ultrasonido para otro 35%.
4. El estadiaje que más se presentó fue el IV en el 60%, al 75% de los niños se les realizó resección total del tumor y se diagnosticó como neuroblastoma indiferenciado en 50% de los casos.
- 5.- En cuanto a su evolución 85% corresponden a seguimiento libre de enfermedad, 10% a seguimiento con complicaciones un 5% para un abandono, presentando un 10% complicaciones debido a metástasis.

## **Recomendaciones**

1. Seguir impulsando políticas de diagnóstico temprano de las enfermedades oncológicas en las unidades de atención primaria, para ser referidos a la unidad de mayor resolución.
2. Promover, impulsar y dirigir talleres de programas de educación continua a todo el personal de Pediatría, con énfasis en las patologías oncológicas.
3. Continuar con el seguimiento por consulta externa de los pacientes con esta patología para establecer las posibles complicaciones y recaídas que pueden presentarse y que no están en la base de datos del servicio de hemato – oncología.
4. Cumplir con las normas del manejo del expediente clínico, con el fin de tener toda información necesaria de la evolución médica y quirúrgica de los niños con neuroblastoma.

## Bibliografía

1. Brodeur GM. Neuroblastoma. En: Pizzo PA, editor. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 895.
2. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn S. Neuroblastoma. Lancet. 2007;369:2106-20.
3. Castel Sánchez V. Tumores de cresta neural. En: Madero L, Muñoz A, editores. Tratado de hematología y oncología pediátricas. 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2005. p. 571-86.
4. Russo C, Cohn SL, Petruzzi MJ, De Alarcon PA. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: A report from the pediatric oncology group. Med Pediatric Oncol. 1997;28:284-8.
5. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol. 1993;11:1466-77.

6. Castel V, Garcia-Miguel P, Canete A, Melero C, Navajas A, Ruíz-Jiménez JI, et al. Prospective evaluation of the International Neuroblastoma Staging System (INSS) and the International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) in a multicentre setting. *Eur J Cancer*. 1999;35:606-11.
7. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1988;6:1874-81.
8. Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, Tanguy ML, Asselain B, Zucker JM, et al. Correlation of early metastatic response by I-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2486-91.
9. Revol A, Comoy E, Forzy G, Garnier JP, Gerhardt MF, Hirth C, et al. Méthodes recommandées pour le dosage des catécholamines et de leurs métabolites. *Ann Biol Clin*. 1994;52:625-37.
10. Shimada H, Chatten J, Newton WA Jr, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst*. 1984;73:405-16.
11. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*. 1999;86:364-72.
12. Noguera R, Canete A, Pellin A, Ruiz A, Tasso M, Navarro S, et al. MYCN gain and MYCN amplification in a stage 4S neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003;140:157-61.

13. Rosti3n Carmen Gloria, J3uregui Lorena, Broussain Valentina, et al. Neuroblastoma: Forma de presentaci3n y probabilidad de resecci3n quir3rgica, Rev. Ped. Elec. [en l3nea] 2005, Vol 2, N3 2. ISSN 0718-0918.
14. De Campos Viera, S.T. Chiettini, M.T. de Seixas, et al. Papel de la Cirugia en el Tratamiento del Neuroblastoma. Rev. de Cir. Infantil 9 (4) 1999.
15. Caron H, Van Sluis P, De Kraker J, Bras J, Slater R, Mannens M, et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. N Engl J Med. 1996;334:225-30.
16. Lastowska M, Cotterill S, Pearson A, Roberts P, McGuckin A, Lewis I, et al. Gain of chromosome arm 17q predicts unfavourable outcome in neuroblastoma patients. U.K. Children's Cancer Study Group and the U.K. Cancer Cytogenetics Group. Eur J Cancer. 1997;33:1627-33.
17. Yamamoto K, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, et al. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: Cohort study in seven prefectures in Japan. J Clin Oncol. 2002;20:1209-14.
18. Vasquez Heydi, Gonzalez Gloria, Blanco Angel. Neuroblastoma: Manejo quir3rgico y resultados. Rev. Ped. Elec. [en l3nea] 2012, Vol 9, N3 2. ISSN 0718-0918.
19. Ibaez Martinez, Abad P., et al. Neuroblastoma: Marcadores Biologicos, Cirugia y Evolucion. Cir Pediatr 2000; 13: 47-53

20. Kerbl R, Urban CE, Ambros IM, Dornbusch HJ, Schwinger W, Lackner H, et al. Neuroblastoma mass screening in late infancy: Insights into the biology of neuroblastic tumors. *J Clin Oncol.* 2003;21:4228-34.
21. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, Thorner PS, Joshi VV, Smith EI, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: The Pediatric Oncology Group experience - A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16:2007-17.
22. Cañete A. Controversias actuales y perspectivas futuras en el manejo del neuroblastoma. En: Díez Jiménez L, editor. *Neuroblastoma como enfoque multidisciplinar y otras aplicaciones de la MIBG.* 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: 2007. p. 147-60.
23. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23:6459-65.
24. Carvalho Villela, Correa de Araujo C, et al. Aspectos Quirúrgicos del Neuroblastoma. *Rev. Ped. Elec.* [en línea] 2009, Vol 6, N° 3. ISSN 0718-0918
25. Balaguer 2J, Canete A, Costa E, Oltra S, Hernández M, Castel V. Tumour banks in pediatric oncology. *Clin Transl Oncol.* 2006;8:884-8.
26. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, 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.* 2005;23:8483-9.

27. Canete A, Jovani C, Lopez A, Costa E, Segarra V, Fernández JM, et al. Surgical treatment for neuroblastoma: Complications during 15 years' experience. *J Pediatr Surg.* 1998;33:1526-30.
28. Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, Coze C, Chastagner P, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease - A prospective study of 42 patients - Results of the NBL 90 study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer.* 1996;78:311-9.
29. Hsu LL, Evans AE, Dangio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: Criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol.* 1996;27:521-8.
30. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Gerbing RB, et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2000;18:1260-8.
31. Castel V, Navajas A, García-Miguel P, et al. Stage IV neuroblastoma in children over 1 year of age: results of a cooperative study using high-dose cisplatin-Vm-26 and cyclophosphamide-doxorubicin as initial therapy. *Inter J Ped Hematol/Oncol.* 1995;2:255-63.
32. Tweddle DA, Pinkerton CR, Lewis IJ, Ellershaw C, Cole M, Pearson AD. OPEC/OJEC for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol.* 2001;36:239-42.
33. Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1574-8.

34. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cisretinoic acid. *N Engl J Med.* 1999;341:1165-73.
35. Kohler JA, Imeson J, Ellershaw C, Lie SO. A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *Brit J Cancer.* 2000;83:1124-7.
36. Cheung NKV, Kushner BH, Cheung IY, Kramer K, Canete A, Gerald W, et al. Anti-GD(2) antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. *J Clin Oncol.* 1998;16:3053-60.
37. Klingebiel T, Bader P, Bares R, Beck J, Hero B, Jürgens H, et al. Treatment of neuroblastoma stage 4 with I-131-meta-iodo-benzylguanidine, high-dose chemotherapy and immunotherapy. A pilot study. *Eur J Cancer.* 1998;34:1398-402.
38. Look A. et al. Clinical Relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a pediatric oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 581.
39. Coldman A. et al. Neuroblastoma influence of age at diagnosis, stage, site and sex on prognosis. *Cancer.* 1980; 46: 1896.

# **ANEXOS**

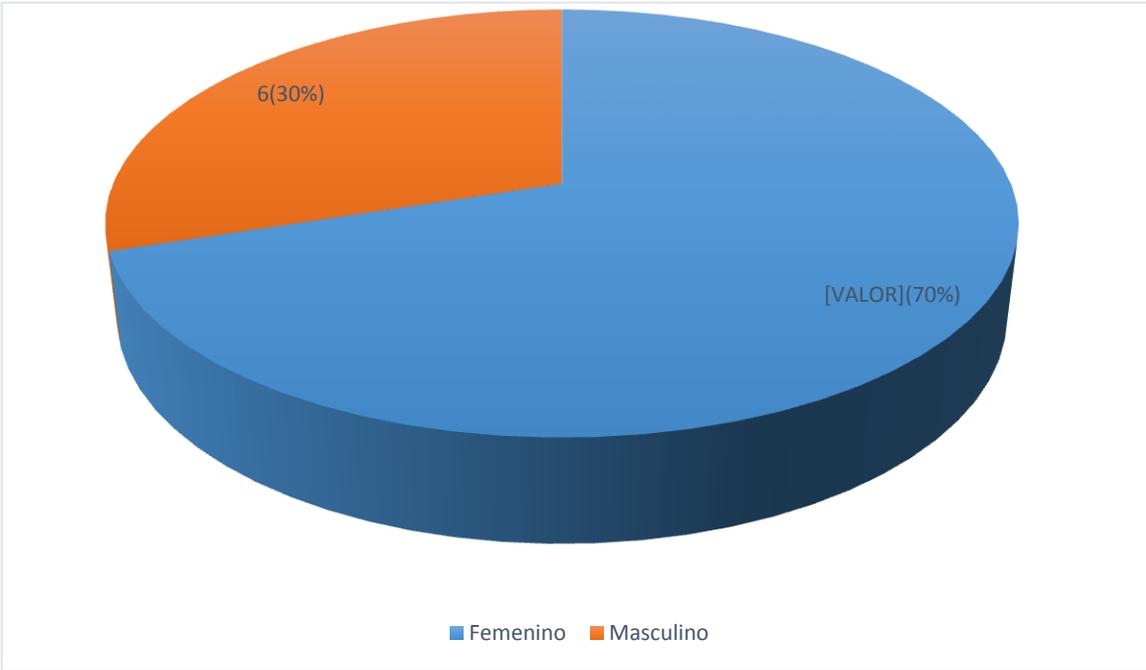
**Tabla No1**

**Edad de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel  
De Jesus Rivera,Enero 2004 a Diciembre 2014.**

<b>Edad</b>	<b>N0</b>	<b>%</b>
<b>1-3 años</b>	<b>12</b>	<b>60</b>
<b>4-6 años</b>	<b>7</b>	<b>35</b>
<b>Mayor de 6 años</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**Fuente: Expediente Clínico.**

**Grafico N0 1**  
**Sexo de los pacientes atendidos en el Hospital Manuel De Jesús Rivera,**  
**Enero 2004 –Diciembre 2014**



**Fuente: Expediente Clínico**

□Tabla N0 2

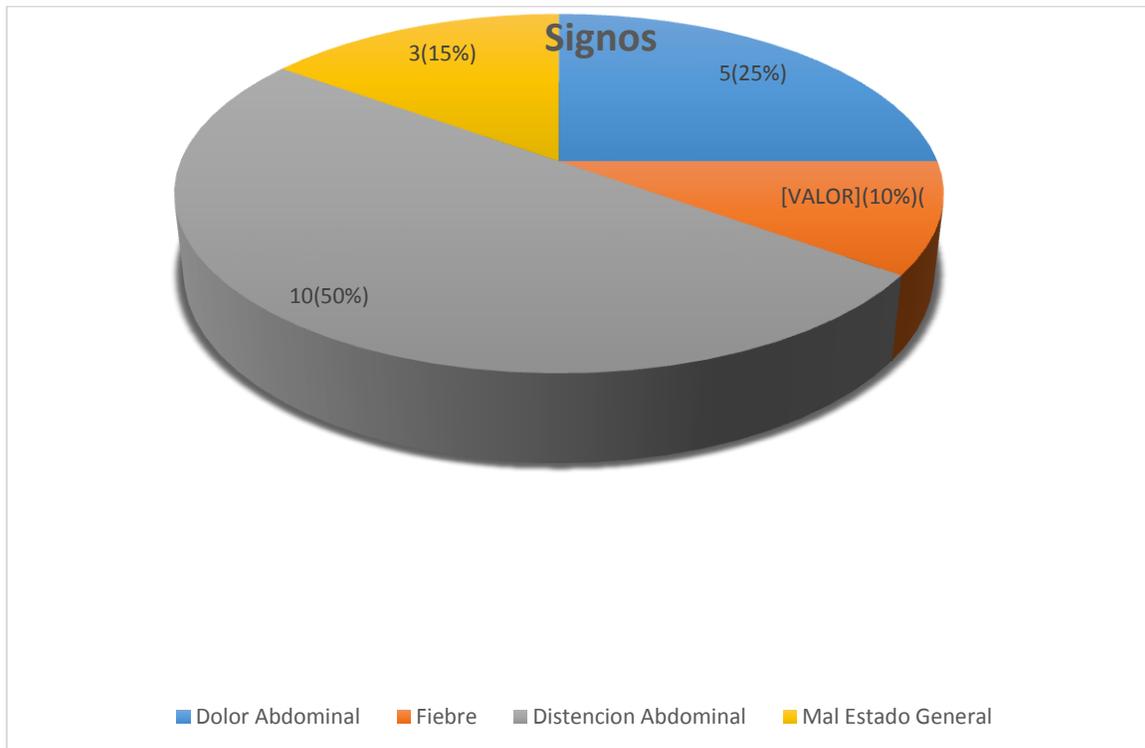
**Procedencia de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital  
Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014**

<b>Procedencia</b>	<b>N0</b>	<b>%</b>
<b>Urbano</b>	<b>13</b>	<b>65</b>
<b>Rural</b>	<b>7</b>	<b>35</b>
<b>total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**Fuente: Expediente Clínico**

## Grafico N0 2

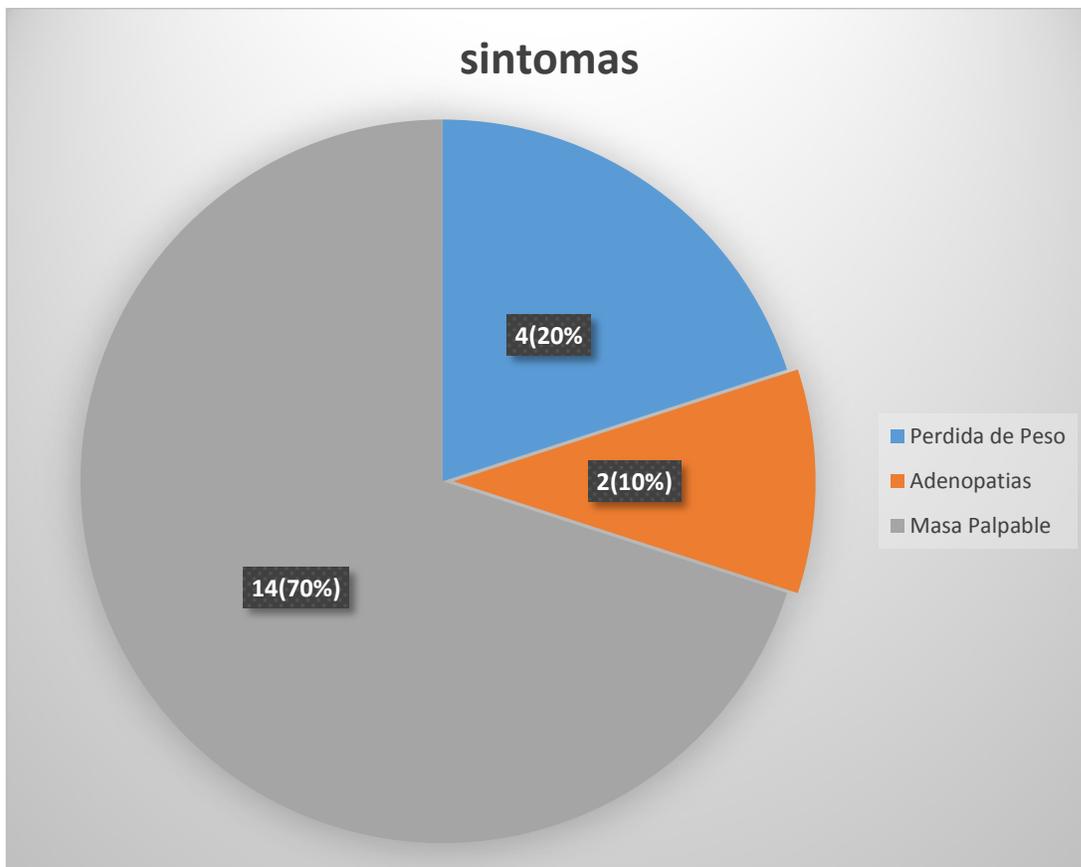
Signos de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014



Fuente: Expediente Clínico.

### Grafico N0 3

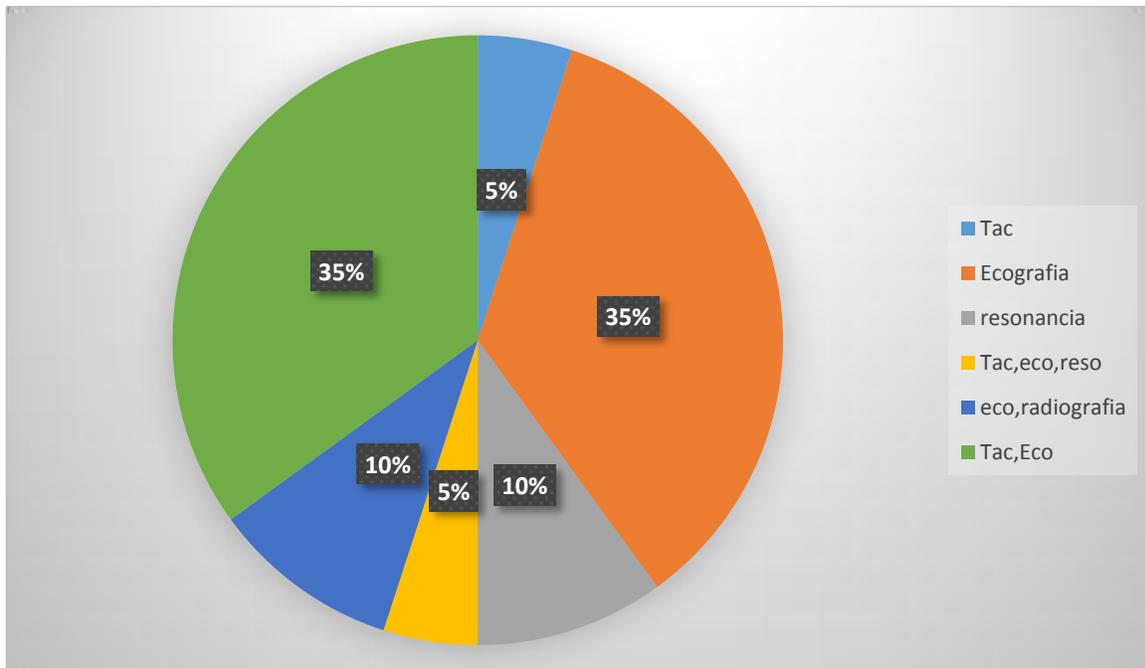
**Síntomas de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014**



**Fuente: Expediente Clínico.**

Grafico N0 4

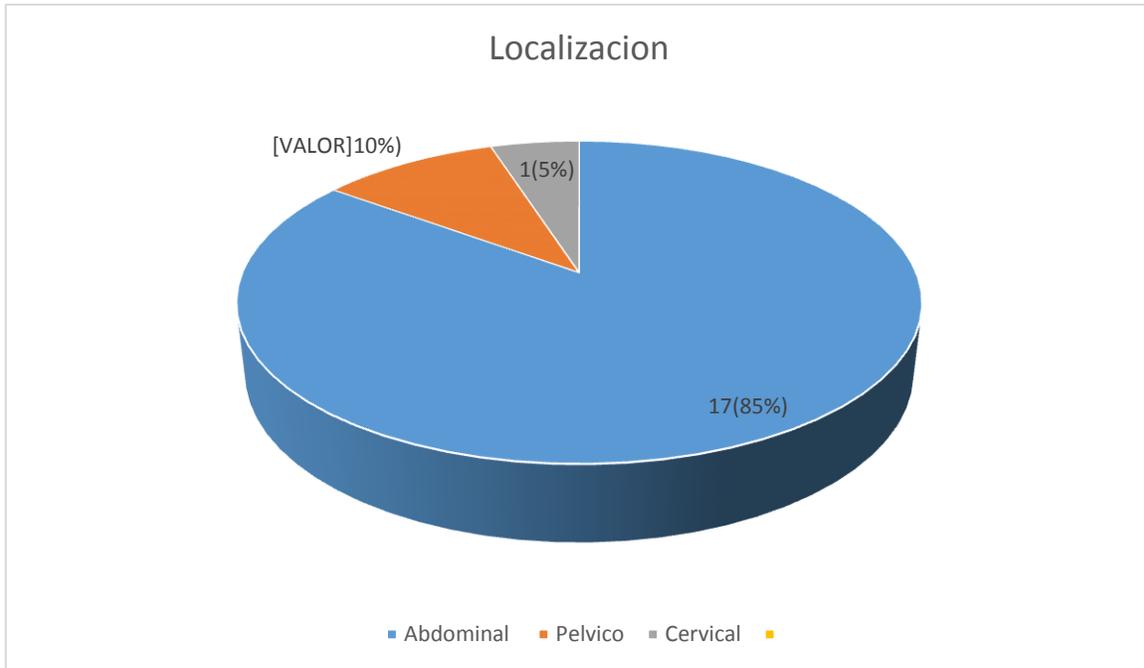
**Metodos Diagnostico de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.**



Fuente: Expediente Clinico

Grafico N0 5

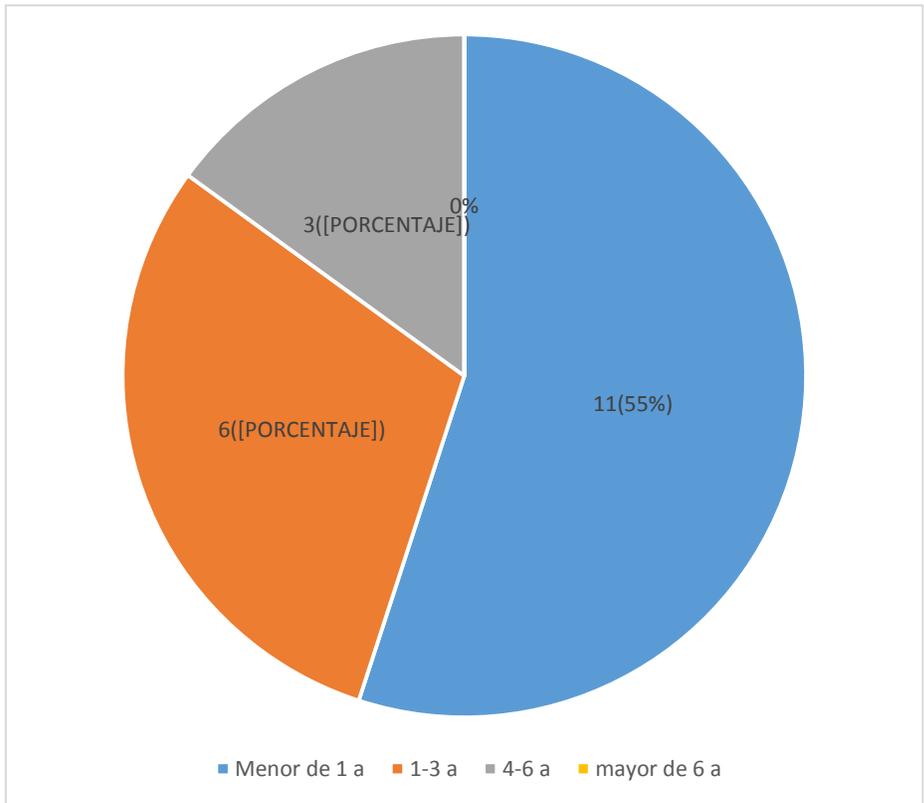
**Localización del tumor primario de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.**



**Fuente: Expediente Clinico.**

### Grafico N0 6

**Edad al momento del diagnostico de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.**

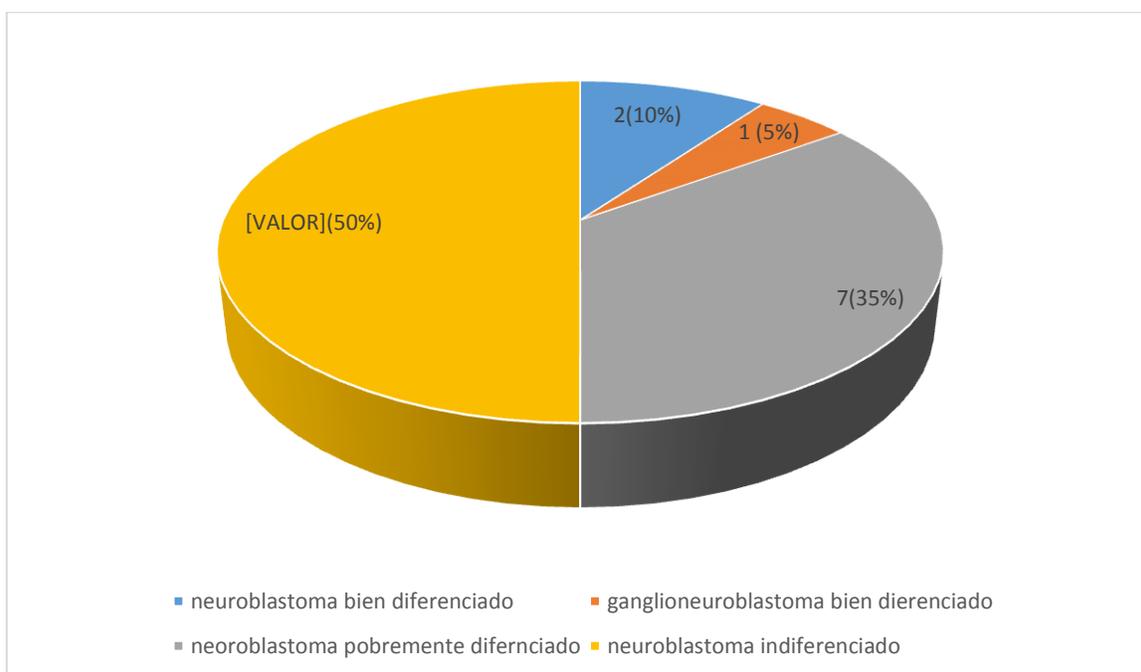


**Fuente:**

**Expediente Clinico.**

### Grafico N0 7

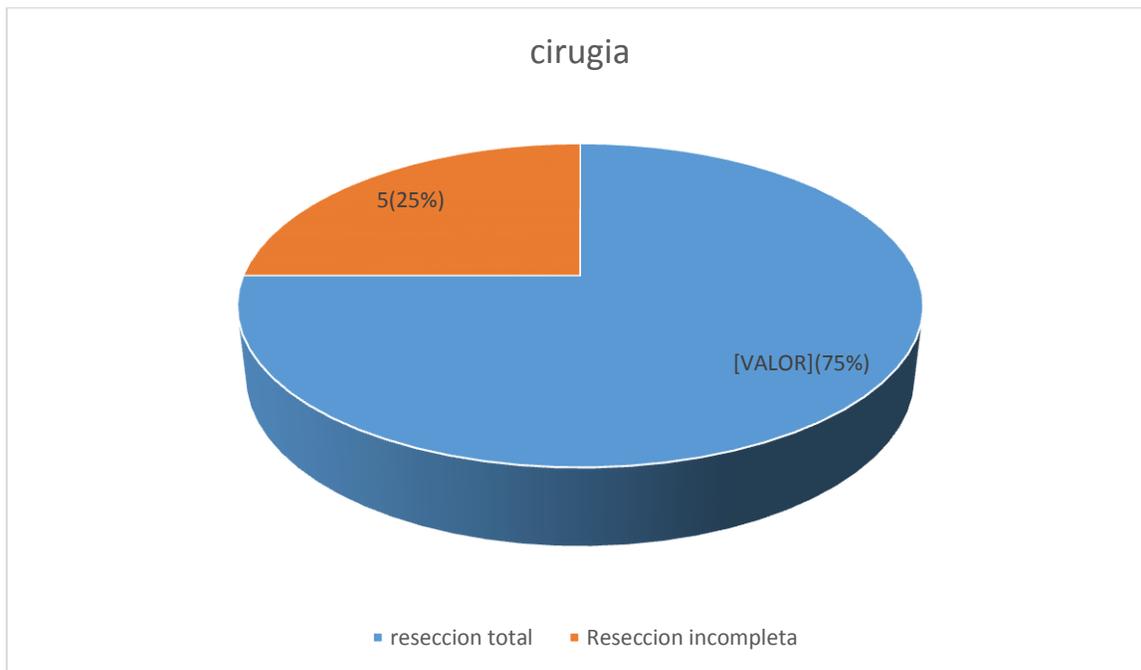
**Diagnostico patológico en los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.**



**Fuente: Expediente Clinico**

### Grafico N0 8

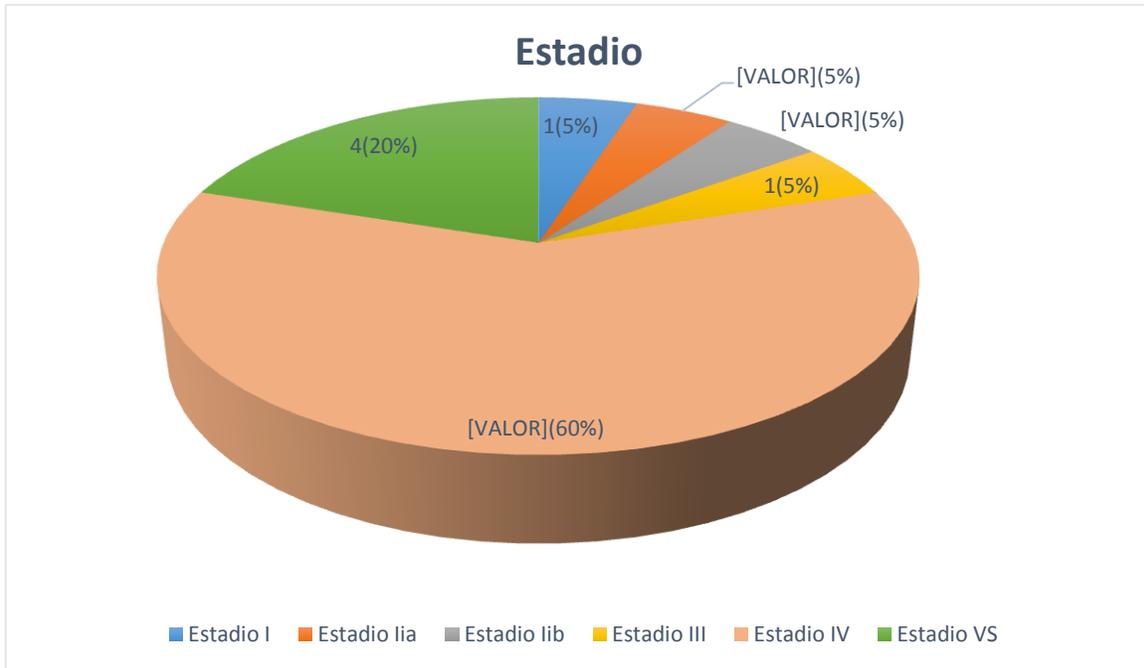
**Cirugía Realizada en los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.**



**Fuente: Expediente Clinico**

### Grafico N0 9

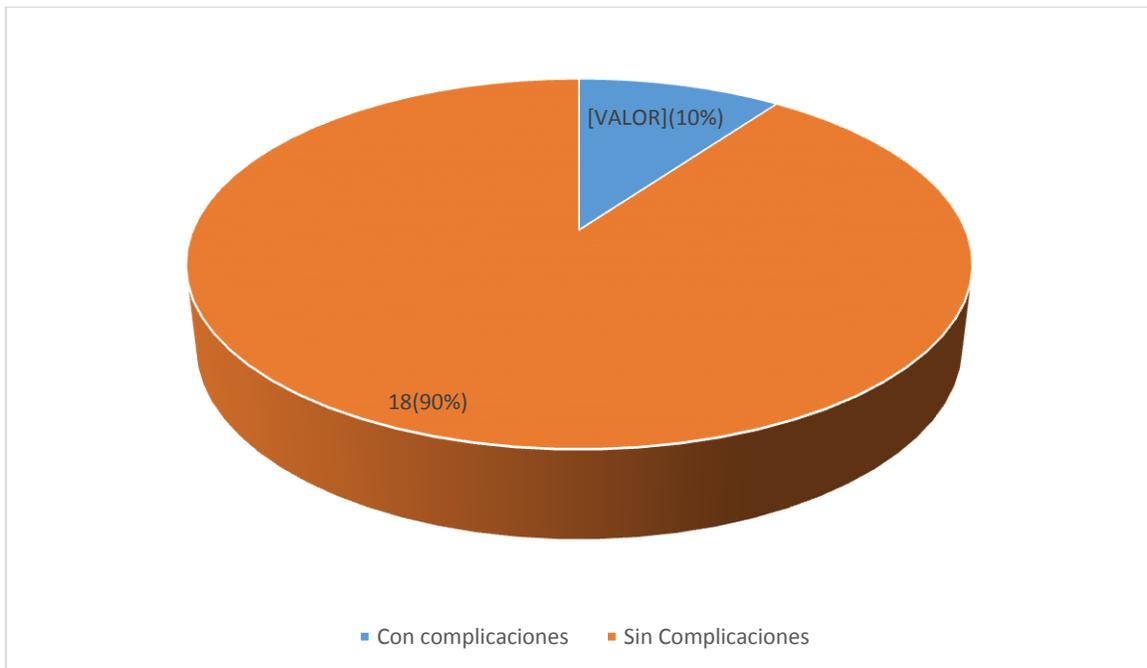
**Estadio histopatológico de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.**



**Fuente: Expediente Clinico.**

### Grafico N0 10

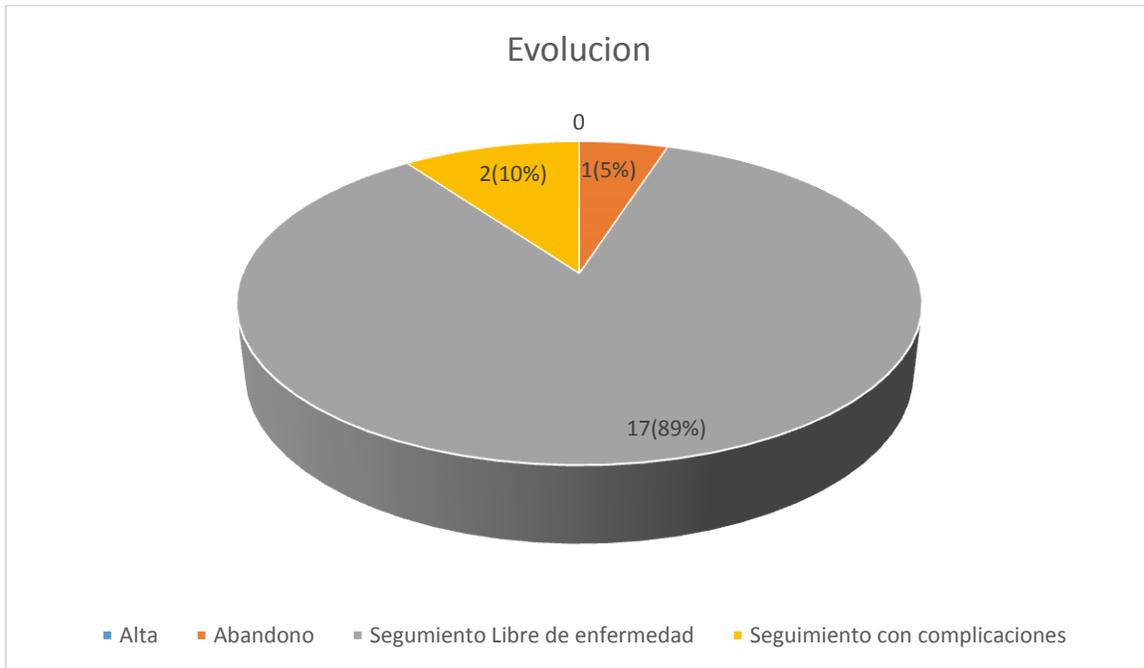
**Complicaciones de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.**



**Fuente: Expediente Clinico.**

### Grafico N0 11

**Evolución de los pacientes con neuroblastoma atendidos en el Hospital Manuel De Jesus Rivera, Enero 2004 a Diciembre 2014.**



**Fuente: Expediente Clinico.**

# FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

## 1. Datos Generales

Expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_

## 2. Síntomas y Signos presentes al momento del Diagnóstico:

### 3. Métodos diagnósticos auxiliares utilizados:

a) Ecografía: \_\_\_\_\_

b) Radiografía: \_\_\_\_\_

c) TAC: \_\_\_\_\_

d) Resonancia Magnética: \_\_\_\_\_

### 3. Edad al Momento del diagnóstico: \_\_\_\_\_

### 4. Localización del Tumor:

a) Cervical: \_\_\_\_\_

b) Mediastinales: \_\_\_\_\_

c) Abdomen: \_\_\_\_\_

d) Pelvis: \_\_\_\_\_

e) Indeterminado: \_\_\_\_\_

### 5. Estadio del Tumor:

Estadio I: \_\_\_\_\_ Estadio IIA: \_\_\_\_\_ Estadio IIB: \_\_\_\_\_ Estadio III: \_\_\_\_\_

Estadio IV: \_\_\_\_\_ Estadio IV-S: \_\_\_\_\_

6. Diagnostico patológico

- a) Neuroblastoma bien diferenciado: \_\_\_\_\_
- b) Ganglioneuroblastoma bien diferenciado: \_\_\_\_\_
- c) Neuroblastoma pobremente diferenciado
- d) Neuroblastoma indiferenciado: \_\_\_\_\_

7. Complicaciones presentes (metástasis)

- a) Si: \_
- b) no:\_\_\_\_\_

7. Evolución:

- a) Alta: \_\_\_\_\_
- b) Abandono: \_\_\_\_\_
- c) seguimiento libre de enfermedad: \_\_\_\_\_
- d) seguimiento con complicaciones\_\_\_\_\_
- e) Fallecio :\_\_\_\_\_