

**CÁNCER EN NIÑOS Y ADOLESCENTES MENORES DE 16 AÑOS ATENDIDOS  
EN LA CONSULTA DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA EN BUCARAMANGA  
DURANTE LOS AÑOS 1993 A 2006**

**RAYMUNDO CIRO ALFONSO LÓPEZ SILVA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
BUCARAMANGA  
2006**

**CÁNCER EN NIÑOS Y ADOLESCENTES MENORES DE 16 AÑOS ATENDIDOS  
EN LA CONSULTA DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA EN BUCARAMANGA  
DURANTE LOS AÑOS 1993 A 2006**

**RAYMUNDO CIRO ALFONSO LÓPEZ SILVA**

**Tesis presentada como requisito para optar el título de especialista en  
Pediatría**

**Dr. ERNESTO RUEDA ARENAS  
DIRECTOR DE TESIS**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
BUCARAMANGA**

**2006**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por darme la oportunidad, la salud y la fortaleza para llevar a cabo mis estudios y poder culminarlos con la presentación de este manuscrito.

A mi familia, mi esposa Angélica Amado y mi hija María Alejandra por todo su apoyo, colaboración y comprensión al sacrificar muchos momentos familiares.

A mi director de Proyecto el Dr. Ernesto Rueda Arenas, quien fue el motor de esta investigación y permitió que con su valiosa experiencia clínica se construyera este proyecto.

A mis evaluadores, la Dra. María del Pilar Obregón y el Dr. José Fidel Latorre quienes con su conocimiento enriquecieron y aportaron sus inquietudes y correcciones para mejorar esta investigación.

A la Dra Lina María Vera Cala y su familia por toda su ayuda, apoyo y comprensión durante la asesoría epidemiológica.

A la Dra Nahyr López, por su importante aporte en las gráficas de morbilidad.

A todos y cada uno de los pacientes motivo del presente manuscrito.

## RESUMEN

Título: **Cáncer En Niños Y Adolescentes Menores De 16 Años Atendidos En La Consulta De Oncología Pediátrica En Bucaramanga Durante Los Años 1993 A 2006\***

Autor: López RC\*\*

Palabras claves: Cáncer, neoplasia, niños, adolescentes.

OBJETIVO.Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población de niños y adolescentes con cáncer que asistieron a consulta de oncología pediátrica en Bucaramanga desde febrero de 1993 a febrero de 2006. MATERIALES Y MÉTODOS

Población: Niños y adolescentes <16 años con cáncer que consultaron al servicio de oncología pediátrica atendidos en la ciudad de Bucaramanga, en el Hospital Universitario Ramón González Valencia, el Hospital Universitario de Santander y la consulta particular de Oncología Pediátrica, durante el periodo comprendido entre febrero de 1993 y febrero de 2006. Se realizó un análisis estadístico univariado con uso de medidas de resumen, ya sea de frecuencias relativas, de tendencia central y de variabilidad, y un análisis bivariado para describir la distribución de las principales variables clínicas según la edad, el sexo y el momento del diagnóstico. RESULTADOS. 818 pacientes atendidos, El promedio de edad de los pacientes fue 5.6 años, DE 3.7 años. El 57.70% de los pacientes fueron hombres y 60.88% provenían de zona urbana. El 26.77% (219) de los niños tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. El 0.24% niños tenían antecedente personal o familiar de síndrome genético, síndrome Down (43.48%), labio leporino y paladar hendido (6.52%) y en el 50% de los casos restantes se encontraron otras alteraciones genéticas muy diversas. 2 niños con linfoma presentaban inmunodeficiencia infección por VIH, 0.12% tenía síndrome premaligno consistente en síndrome mielodisplásico. Un 3.18% tenían antecedente de contacto con sustancias tóxicas. Según el diagnóstico, fueron mas frecuentes las leucemias y los linfomas (linfoma no Hodgkin y enfermedad de hodgkin) se presentaron en 471 pacientes seguido por los tumores de sistema nervioso central 121 niños. CONCLUSIÓN. Este trabajo aporta información sobre el comportamiento epidemiológico del cáncer en nuestro medio y con ello permite trazar líneas de investigación con base en la casuística descrita. \*

---

\* Proyecto de grado

\*\* Facultad de Salud. Escuela de Medicina, Departamento de Pediatría  
Director: Ernesto Rueda Arenas

## ABSTRACT

**Título: Cáncer En Niños Y Adolescentes Menores De 16 Años Atendidos En La Consulta De Oncología Pediátrica En Bucaramanga Durante Los Años 1993 A 2006. \***

Autor: López RC\*\*

Key words: Cancer, neoplasm, children, adolescents

Objective: To describe sociodemographic and clinical characteristics of population of children and adolescents with cancer who attended the pediatric oncology clinic in Bucaramanga from February 1993 to February 2006.

Methods: Population: children and adolescents <16 years with cancer who attended the pediatric oncology ward in Bucaramanga at the Hospital Universitario de Santander, Hospital Universitario Ramón González Valencia and the private clinic from February 1993 to February 2006. Statistical analysis: Univariate analysis, summary measures as relative frequency, central tendency and variability, and bivariate analysis for describing the distribution of main clinical variables according to age, sex and diagnostic time.

Results: 818 patients were seen, the mean age was  $5.6 \pm 3.7$  years. 57.70% were boys and 60.88% came from urban area. 26.77% (219) children had familiar history of neoplastic disease. 0.24% had personal or familiar antecedents of a genetic syndrome, Down syndrome (43.48%), harelip and cleft palate (6.52%) and the 50% left had diverse genetic alterations. Two kids with lymphoma had HIV infection and immunodeficiency, 0,12% had pre malignant syndrome as myelodysplastic syndrome. 3.18% had history of contact with toxic substances. According to the diagnosis, leukemia and lymphomas (no Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease) were the most frequent and they appeared in 471 patients followed by tumors of the central nervous system (121).

Conclusion: This study provides information about the epidemiological behavior of cancer in our environment and it permit to trace investigation lines based on the cases described.<sup>†</sup>

---

\* Proyecto de grado

\*\* Facultad de Salud. Escuela de Medicina, Departamento de Pediatría  
Director: Ernesto Rueda Arenas

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIONES	21
3. MARCO TEORICO	21
3.1 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA	24
3.1.1 Epidemiología	24
3.1.2 Etiología	24
3.1.2.1 Genética	25
3.1.2.2 Factores Ambientales	26
3.1.2.3 Infección Viral	27
3.1.2.4 Inmunodeficiencias	28
3.1.3 Manifestaciones Clínicas	28
3.1.4 Estudios de Laboratorio	29
3.1.5 Clasificación	29
3.1.5.1 Clasificación Morfológica	29
3.1.5.2 Clasificación según inmunofenotipo	33
3.1.6 Diagnóstico Citogenética Molecular	34
3.1.7 Clasificación de Riesgo	34
3.1.8 Medidas Generales	36
3.1.9 Tratamiento Especifico	36
3.1.10 Complicaciones	38
3.1.11 Pronóstico	38
3.2 TUMORES CEREBRALES EN LA INFANCIA	39
3.2.1 Etiopatogenia	40
3.2.2 Manifestaciones Clinicas	41
3.2.3 Diagnóstico	42
3.2.4 Astrocitoma	43
3.2.5 Oligodendrogliomas	46
3.2.6 Gliomas mixtos	47
3.2.7 Tumores Ependimarios	47
3.2.8 Tumores de los plexos coroideos	47

3.2.9 Tumores embrionarios	49
3.2.9.1 Meduloblastoma	49
3.2.9.2 Tumores Neuroectodermicos Primarios	51
3.2.9.3 Tumores rabdoide/teratoide atípico	51
3.2.10 Tumor del Parenquima Pineal	52
3.2.11 Tumores neuronales o mixtos	52
3.2.12 Craneofaringiomas	53
3.2.13 Tumores Meningeos	54
3.2.14 Tumores Células Germinales del Sistema Nervioso Central	54
3.2.15 Tumores del Tronco del Encéfalo	54
3.2.16 Tumores Metastásicos	55
3.2.17 Complicaciones y Tratamiento a largo plazo	55
3.2.18 Problemas Crónico	55
3.3 LINFOMA	55
3.3.1 Linfoma no Hodgkin	56
3.3.1.1 Anatomía y Patología	57
3.3.1.2 Manifestaciones Clínicas	57
3.3.1.3 Diagnóstico	58
3.3.1.4 Pruebas Complementarias	59
3.3.1.5 Tratamiento y Pronóstico	60
3.3.2 Enfermedad de Hodgkin	62
3.3.2.1 Epidemiología	62
3.3.2.2 Etiopatogenia	62
3.3.2.3 Manifestaciones Clínicas	63
3.3.2.4 Diagnóstico	64
3.3.2.5 Tratamiento	65
3.3.2.6 Pronóstico	66
3.4 HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS	66
3.4.1 Epidemiología	66
3.4.2 Etiopatogenia	67
3.4.3 Anatomía y Patología	67
3.4.4 Clínica	68
3.4.5 Diagnóstico	68
3.4.6 Pronóstico	69

3.4.7 Tratamiento	69
3.5 NEOPLASIAS GONADALES Y DE CÉLULAS GERMINALES	70
3.5.1 Epidemiología	70
3.5.2 Etiopatogenia	70
3.5.3 Manifestaciones Clínicas	71
3.5.4 Diagnóstico	71
3.5.5 Tratamiento	72
3.5.6 Pronóstico	73
3.6 TUMOR DE WILMS	73
3.7 NEOPLASIAS ÓSEAS	79
3.7.1 Osteosarcoma	80
3.7.2 Sarcoma de Ewing	90
3.8 SARCOMA DE PARTES BLANDAS	94
3.8.1 Rbdomiosarcoma	95
3.8.1.1 Epidemiología	95
3.8.1.2 Etiopatogenia	95
3.8.1.3 Manifestaciones Clínicas	95
3.8.1.4 Diagnostico	96
3.8.1.5 Tratamiento	97
3.8.1.6 Pronóstico	97
3.9 NEUROBLASTOMA	98
3.10 RETINOBLASTOMA	98
3.10.1 Epidemiología	103
3.10.2 Etiopatogenia	103
3.10.3 Manifestaciones Clinicas	104
3.10.4 Diagnóstico	104
3.10.5 Tratamiento	105
3.10.6 Pronóstico	106
3.11 Sarcoma no rbdomiosarcoma	107
3.12 Neoplasias Hepáticas	107
3.12.1 Hepatoblastoma	108
3.13 Tumores Vasculares Benignos	108
3.13.1 Hemangiomas	111
3.13.1.1 Manifestaciones Clínicas	112

3.13.1.2 Tratamiento	112
3.13.2 Linfangiomas e Higromas Quísticos	113
3.14 Tumores Poco Frecuentes	114
3.14.1 Tumor Tiroideo	114
3.14.2 Melanoma	115
3.14.3 Carcinoma Nasofaríngeo	116
3.14.4 Carcinoma de la Corteza Suprarrenal	117
4. OBJETIVOS	118
4.1 Objetivo General	118
4.2 Objetivo Especifico	118
5. METODOLOGÍA	118
5.1 Diseño de Estudio	118
5.2 Población de Estudio	119
5.3 Tamaño Muestra	119
5.4 Criterios Inclusión y Exclusión	119
5.5 Procedimiento de Recolección de la Información	119
5.6 Variable de Estudio	120
5.7 Control de Calidad de la Información	120
5.8 Análisis de Datos	120
6. ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	120
7. RESULTADOS	121
8. DISCUSIÓN	178
9. CONCLUSIÓN	199
10. BIBLIOGRAFÍA	204
ANEXO A. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	219

## LISTA DE TABLAS

	Pág
Tabla 1. Características citológicas de las leucemias linfoblástica	30
Tabla 2. Características citoquímicas de las Leucemias Agudas	32
Tabla 3. Clasificación de LLA según Inmunofenótipos	33
Tabla 4. Clasificación de estadíos de la Enfermedad de Hodgkin Ann Arbor	59
Tabla 5. Sistema de estadificación de St Jude para el Linfoma No Hodgkin	65
Tabla No.6 Distribución por lugar de procedencia	122
Tabla No. 7 Distribución por lugar de nacimiento	123
Tabla No.8 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Leucemia	127
Tabla No. 9 Distribución del tipo de enfermedad en pacientes con Leucemia	128
Tabla No. 10 Distribución de la LLA según subtipo histológico	129
Tabla No. 11 Distribución de la LMA según subtipo histológico	130

Tabla No. 12 Distribución de la LMC según subtipo histológico	131
Tabla No. 13 Distribución del estado final por tipo de leucemia	132
Tabla No. 14 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Tumor del Sistema Nervioso Central	134
Tabla No. 15 Distribución del tipo de Tumor del SNC	135
Tabla No. 16 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Linfoma	137
Tabla No. 17 Distribución del tipo histológico de la enfermedad en pacientes con Linfoma No Hodgkin	138
Tabla No. 18 Localización del linfoma en pacientes con Linfoma Linfoblástico	141
Tabla No. 19 Localización del linfoma en pacientes con Linfoma Indiferenciado Burkitt	141
Tabla No. 20 Localización del linfoma en pacientes con Linfoma Indiferenciado No Burkitt	142
Tabla No. 21 Condición final en pacientes con Linfoma Linfoblástico.	143

Tabla No. 22 Condición final en pacientes con Linfoma Indiferenciado Burkitt.	143
Tabla No. 23 Condición final en pacientes con Linfoma Indiferenciado No Burkitt.	144
Tabla No. 24 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin.	145
Tabla No. 25 Distribución del subtipo histológico en pacientes con Enfermedad de Hodgkin.	146
Tabla No. 26 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans.	149
Tabla No. 27 Distribución de la localización topográfica de la enfermedad en pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans.	150
Tabla No. 28 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Tumor Germinal.	152
Tabla No. 29 Distribución según tipo histológico de los pacientes con Tumor Germinal.	153
Tabla No. 30 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Tumor de Wilms.	154
Tabla No. 31 Distribución de los pacientes con TW según estadio.	156

Tabla No. 32 Condición final en pacientes con TW según estadio.	156
Tabla No. 33 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Tumor Óseo maligno.	157
Tabla No. 34 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Rabdomiosarcoma.	160
Tabla No. 35 Distribución de las variedades histológicas de Pacientes con Rabdomiosarcoma.	161
Tabla No. 36 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Neuroblastoma.	163
Tabla No. 37 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Retinoblastoma.	165
Tabla No. 38 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Sarcoma no Rabdomiosarcoma.	168
Tabla No. 39 Tipo de Sarcoma de los pacientes con Sarcoma no Rabdomiosarcoma.	169
Tabla No. 40 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Hepatoblastoma.	170
Tabla No. 41 Patologías clasificadas como “otros”	171

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág</b>
Figura 1. Distribución de los diagnósticos oncológicos	125
Figura 2. Distribución de la LLA según subtipo histológico	129
Figura 3. Distribución de la LMA según subtipo histológico	131
Figura 4. Distribución de los pacientes con Linfoma no Hodgkin indiferenciado según subtipo histológico	139
Figura 5. Distribución de los pacientes con Linfoma no Hodgkin indiferenciado según subtipo histológico	140
Figura 6. Distribución por subtipo histológico en pacientes con enfermedad de Hodgkin	146
Figura 7. Distribución de los pacientes con enfermedad de Hodgkin según subtipo histológico y presencia de síntomas	147
Figura 8. Distribución de los pacientes con enfermedad de Hodgkin según estadio de la enfermedad y subtipo histológico	148
Figura 9. Distribución de los tumores óseos malignos según el tipo	159

Figura 10. Distribución los pacientes con rabdomiosarcoma según variedad histológica	162
Figura 11. Tendencia de la Morbilidad en Cáncer	173
Figura 12. Tendencia de la Morbilidad en Enfermedad de Hodgkin	173
Figura 13. Tendencia de la Morbilidad en Histocitosis de Langerhans	173
Figura 14. Tendencia de la Morbilidad en Leucemia	174
Figura 15. Tendencia de la Morbilidad en Linfoma	174
Figura 16. Tendencia de la Morbilidad en Neuroblastoma	174
Figura 17. Tendencia de la Morbilidad en Rabdomiosarcoma	175
Figura 18. Tendencia de la Morbilidad en Hepatoblastoma	175
Figura 19. Tendencia de la Morbilidad en Retinoblastoma	175
Figura 20. Tendencia de la Morbilidad en Sarcoma no Rabdomiosarcoma	176
Figura 21. Tendencia de la Morbilidad en Tumores de Sistema Nervioso Central	176
Figura 22. Tendencia de la Morbilidad en Tumor de Wilms	176

Figura 23. Tendencia de la Morbilidad en Tumores de células Germinales	177
Figura 24. Tendencia de la Morbilidad en tumor óseo Maligno	177
Figura 25. Tendencia de la Morbilidad en tumor neuroectodermico primario	177

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Para la OMS la mortalidad en menores de cinco años mostró una tendencia a la disminución en todo el mundo durante toda la segunda mitad del siglo XX: de 146 por 1000 en 1970, a 79 por 1000 en el 2003. Desde 1990 esa tasa ha disminuido en alrededor del 15%, lo que supone la salvación de más de dos millones de vidas en 2003 solamente. Sin embargo, hacia el cambio de milenio, esa tendencia general a la baja mostraba indicios de desaceleración, es así como entre 1970 y 1990 la tasa de mortalidad de menores de cinco años disminuyó al ritmo de un 20% por década, mientras que entre 1990 y 2000 sólo se redujo en un 12% para los países en vías de desarrollo (1).

Un estudio descriptivo realizado en España (2) con el fin de mostrar el patrón epidemiológico y analizar la evolución temporal de la mortalidad, encontró que los tumores malignos eran la segunda causa de muerte en edades de 1 a 14 años. Además, exponen que el cáncer infantil tiene repercusiones en la calidad de vida a corto y largo plazo de los niños que lo padecen. La tendencia de la mortalidad es decreciente en países desarrollados en tanto que la incidencia no mostró cambios importantes durante el periodo estudiado (1977 – 2001). Este estudio concluye que deben realizarse otras investigaciones que integren indicadores de mortalidad, incidencia y supervivencia de la enfermedad y que permitan una mejor comprensión de los aspectos descritos.

Uno de los principales problemas para determinar las causas de mortalidad por cáncer es la carencia de datos clínicos en los grupos de edades del

nacimiento a la adolescencia. Su estudio epidemiológico se hace difícil por el desconocimiento de las cifras de quienes lo padecen. Además, generalmente se registra la morbilidad para el grupo de 15 a 24 años de edad y esto no permite conocer la información específica para los adolescentes.

Se han realizado algunos estudios en población latinoamericana (3,4) que muestran diferencias con la población de países desarrollados respecto a la presencia de este tipo de patología.

En un estudio retrospectivo realizado en México (3) se encontró que la incidencia del cáncer era menor que la reportada en los países anglosajones, aunque esta cifra puede estar subestimada por tratarse de un estudio retrospectivo. Al ser discriminada por grupos étnicos la incidencia mas alta se observó en el grupo de los 13 a los 19 años.

En cuanto a la descripción epidemiológica evidenciada en esta población, se observó una mayor incidencia en el sexo masculino, en niños de 10 a 14 años y los tumores de mayor frecuencia fueron los del sistema nervioso central (SNC).

Un estudio descriptivo cubano (4) que incluyó los niños con diagnóstico de cáncer de los 0 a los 14 años de edad, evaluados de 1990 a 1999, mostró que el grupo étnico más afectado fue el de 0 a 4 años y que los grupos diagnosticados con las tasas de incidencia más altas fueron la leucemia linfoblástica aguda, los tumores del SNC y los linfomas no Hodgkin.

En Colombia, según el registro poblacional de Cali (5), de 1977 a 1981, la incidencia de cáncer en menores de 15 años fue de 137/1.000.000 para hombres y de 97/1.000.000 en mujeres. Para 1999, según los datos obtenidos por el DANE (6), el cáncer pediátrico era la primera causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años con 404 decesos (12,3%) y la segunda en la mortalidad global pediátrica después de las muertes violentas con 1.611 (49.3%) casos.

Terselich G. et al (7) revisaron las historias clínicas de 3641 niños y adolescentes que consultaron al servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Oncología Pediátrica de 1980 a 1999 encontrando que el 57.4% de los pacientes eran de sexo masculino con mayor frecuencia en niños de menores de 1 año a 4 años. Las leucemias y los linfomas se presentaron en 1749 pacientes (48%) y la frecuencia de pacientes nuevos aumentó en la década de los 90 fundamentalmente por sarcomas, tumores óseos y del SNC.

La consulta de oncología pediátrica realizada en el Hospital Universitario Ramón González Valencia, el Hospital Universitario de Santander y el consultorio particular del único especialista en oncología pediátrica en Bucaramanga (hasta hace 4 años) da cobertura a los casos de cáncer pediátrico originados en el departamento de Santander y en poblaciones aledañas pertenecientes a otros departamentos.

Desde febrero de 1993, cuando se inició la atención especializada de este tipo de patologías, se ha llevado un registro sistemático de las historias clínicas de

los pacientes que hasta el momento ha sido utilizado solamente para fines de su manejo clínico. A pesar de contar con esta información, el comportamiento del cáncer infantil en nuestra región es desconocido debido a la falta de análisis de la misma con un propósito diferente al de la atención médica como la descripción de la casuística propia.

Los resultados del presente estudio podrán usarse para mostrar las características y tendencia de la morbilidad por cáncer en esta población pediátrica y generar hipótesis de investigación sobre los diferentes aspectos relacionados con este tipo de patología.

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuales son las características sociodemográficas y clínicas de la población de niños y adolescentes con cáncer que asistieron a consulta de oncología pediátrica en Bucaramanga desde febrero de 1993 a febrero de 2006?

## **3. MARCO TEÓRICO**

La incidencia del cáncer en la población global es un dato generalmente desconocido, a excepción de determinados territorios donde existen registros de cáncer. Sin embargo, el número de muertes por cáncer esta disponible a partir de las estadísticas de mortalidad, basadas en los certificados de defunción. (8).

Law GR y cols, (9) realizaron un estudio de casos y controles con una población de niños de 0 -14 años de edad nacidos y residentes en Gran Bretaña, con la hipótesis que los niños no inmunes expuestos a algún agente infeccioso desconocido en poblaciones mezcladas, están en riesgo de desarrollar leucemia linfoblástica y linfoma no Hodgkin. Fueron incluidos los niños sin enfermedades previas. reportando 3838 casos y 7669 controles, las características de residencia de cada niño, el volumen y diversidad de la población se obtuvieron de los datos del censo, el modelo fue escogido para tres diagnósticos: leucemia linfoblástica, linfoma no Hodgkin y otros tumores. Encontrando que la leucemia linfoblástica tenía elevado el riesgo en áreas con una baja diversidad de orígenes de niños migrantes. Sugiriendo los autores, que este estudio apoya el rol de las enfermedades infecciosas como factor etiológico de la leucemia linfoblástica y la necesidad de realizar investigaciones que consideren el espacio ambiental y los aspectos sociales.

El cáncer que ocurre en niños suele tener características clínicas y biológicas diferentes a aquellas de la misma clase histológica en niños mayores. Yang Chao Ping y cols (10) realizaron un estudio con el objetivo de encontrar las diferencias entre los niños según la edad (0- 14 años) y comparar las subclases de cáncer infantil con los reportados por otros países entre 1995 y 2001. Fueron revisados 82 infantes (40 niñas y 42 niños) la leucemia mieloide aguda fue diagnosticada en 21 (25.6%), leucemia linfoblástica en 9, retinoblastoma en 14 (17.1%), neuroblastoma en 12 (14.6%), tumores cerebrales en 9 (11.0%), tumores de células germinales en 8 (9.8%), cáncer renal en 8 (tumor de wilms 3, nefroma mesoblástico 1, sarcoma renal 1, tumor rabdoide 3), hepatoblastoma en 5 (6.1%), y sarcomas de partes blandas en 5 (rabdomyosarcoma 1, fibrosarcoma 3, otros

sarcomas 1). La tasa de supervivencia libre de enfermedad fue de 61.0% con una media de duración de 6.8 años. Concluyendo, que los cuatro diagnósticos mas frecuentes son iguales a los reportados en otros países, pero se ubican en el ranking diferente.

Yaris N y cols.(11) revisaron la epidemiología del cáncer en los países en desarrollo, encontrando que el cáncer, no puede ser evaluado separado de los niveles de desarrollo y los estados de salud de los países. Más del 85% de los casos de cáncer pediátrico ocurren en países en desarrollo y esta tasa excederá al 90% en las próximas dos décadas, constituyéndose como el cuarto cáncer más importante después del cáncer de pulmón, de mama y el de colon.

Mundialmente los casos nuevos de cáncer son 200.000 por año, aunque esta incidencia es 2 a 3 veces más baja en países con entradas altas y cinco veces más alta en países de bajas entradas, es así como, ambientes diferentes, cambios en los estilos de vida, hábitos alimenticios y condiciones de higiene, son las razones para las diferencias en la tasa de incidencia, las patologías y las características clínicas de varios canceres en países en desarrollo comparado con países desarrollados (11).

Teniendo en cuenta las características epidemiológicas, socioeconómicas, médicas y paramédicas incluyendo el sistema de salud, Haimi M y cols. (12) realizaron un estudio retrospectivo en 315 niños con edades entre los 0-20 años de edad, de 1993 a 2001, diagnosticados con cáncer del Centro Médico Rambam en Haifa Israel; excluyendo las leucemias, para investigar las determinantes de la tardanza en el diagnóstico. Se definió el tiempo de retraso como el intervalo de tiempo entre el establecimiento de los síntomas y el diagnóstico final, incluyendo el retraso de los padres y el de los médicos. El análisis estadístico se realizó con el

programa SPSS y la correlación entre los parámetros con la prueba de  $X^2$ , el test de fisher y ANOVA. Encontrando entre los parámetros demográficos y personales, la edad del niño y el origen étnico de los padres como factores influyentes en el tiempo de retraso los cuales fueron predictores de la supervivencia con una correlación significativa con el retraso medico.

### 3.1 Leucemia Linfoide Aguda

Es la leucemia más frecuente en pediatría. Se caracteriza por la proliferación clonal incontrolada de progenitores inmaduros de la médula ósea incapaces de transmitir la información genética que les permita diferenciarse. Estas células malignas no permiten la expresión de las células normales de la médula ósea, lo cual da origen a la sintomatología de la enfermedad, que al momento del diagnóstico se considera una enfermedad sistémica (13).

3.1.1 Epidemiología. Es la enfermedad maligna más frecuente en pediatría, corresponde a una cuarta parte de todos los cánceres en niños y al 85% de todos los casos de leucemias en niños. (14,15,16). Estados Unidos tiene una incidencia de 3 a 4 casos por 100.000 niños blancos, ósea, se diagnostican cada año entre 2.500 a 3.500 niños con LLA; además es su segunda causa de muerte en la población de 1 a 19 años, solo superada por las muertes por accidentes (15).

La incidencia de LLA encontrada en Colombia es muy similar a la de Estados Unidos (17). En México es la segunda causa de muerte en la población entre 1 y 14 años a partir del año 2000, y muestra una tasa de 63.7 por millón de niños menores de 15 años (15). En Chile tiene una incidencia anual de 2.5 a 3 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años (18).

El pico de incidencia está entre los 2 y 5 años de edad. A nivel Racial es más frecuente en blancos que en los negros, esto puede deberse a diferencias en la susceptibilidad o a la exposición a factores medioambientales. Es más frecuente por género en los hombres sobre todo en la edad puberal o si la leucemia es de células T, pero no se ha establecido un papel de las hormonas sexuales en la leucemogénesis.

Se ha encontrado en trabajos una asociación entre un ciertos haplotipos de HLA-DR (HLA-DRB4\*01) y una mutación particular (C282Y) en el gen de HFE y un riesgo aumentado para desarrollar los hombres una LLA (13).

También se ha observado una distribución geográfica diferente. Por ejemplo la LLA es relativamente rara en África del Norte y Medio Oriente, y el linfoma no Hodgkin es la neoplasia más frecuente en esta región. En India y China la LLA es un poco mas común, pero su incidencia sigue siendo mas baja que en el Este (14).

3.1.2 Etiología. Su etiología aún es desconocida. Se han identificado algunos factores importantes en la patogénesis de la leucemia, como los factores maternos y del recién nacido, mayor número de pérdidas fetales previas al embarazo, edad materna mayor de 35 años, ser primogénito, tabaquismo y consumo de alcohol antes y durante el embarazo, profilaxis con vitamina K en el recién nacido, consumo de marihuana antes del embarazo, peso de nacimiento elevado (mayor de 3.500 gr.). También se ha descrito la asociación paterna a fungicidas e insecticidas con una incidencia más alta de LLA (14,15).

3.1.2.1 Genética. Se han identificado más de 200 genes involucrados en translocaciones cromosómicas que se asocian con leucemia en niños. Estos incluyen el MLL, TEL y AML1. Aproximadamente el 50% de todos los casos de LLA tienen un genotipo con hiperdiploidia alta o la translocación cromosómica TEL-AML1 (19).

Un 5% de los casos de LLA se asocian a síndromes genéticos. (19). La trisomía 21 tiene 15 veces más riesgo de presentar leucemia que los niños normales (13,17). Se considera que uno de cada 95 niños con síndrome de Down va a padecer una leucemia, 65% de ellas son linfoblásticas. El 10 % de los pacientes con síndrome ataxia-telangiectasia presentarán leucemia o linfoma antes de los 15 años (19).

Otras alteraciones cromosómicas menos comunes que se asocian a leucemia incluyen el síndrome de Klinefelter, la neurofibromatosis, síndrome de Schwachman, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y ataxia-telangiectasia (14).

El complejo mayor de histocompatibilidad puede ser otro factor importante que influya en la expresión de la leucemia. Se han demostrado similitudes de cinco o seis aminoácidos de virus de papiloma humano, citomegalovirus, virus linfotrópico humano y otros retrovirus, y uno de los epítopes del antígeno HLA-DR53 (13).

3.1.2.2 Factores ambientales. Se considera que los niños residentes en zonas de alto nivel socioeconómico tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia, pero se desconoce la causa. La interacción entre la dieta y el cáncer en niños ha sido

poco estudiada. Las exposiciones a radiación ionizante y a ciertos químicos tóxicos pueden facilitar el desarrollo de leucemia aguda. La exposición a radiaciones diagnósticas antenatales puede hasta quintuplicar el riesgo de cáncer en los niños, sobre todo si sucede en el primer trimestre de gestación (15).

El porcentaje de casos de leucemia atribuido a la radiación ionizante se presume es bajo. Hay controversia alrededor de la posibilidad que la exposición a campos electromagnéticos pueda ser causa de leucemia. La exposición crónica a químicos ha sido asociada a desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos pero no se ha comprobado relación directa con LLA en niños. Las sustancias alquilantes utilizadas en quimioterapia se han relacionado con LMA (13).

3.1.2.3 Infecciones virales. El posible papel jugado por la infección viral en la patogénesis de la leucemia, se debe en parte al hecho que la edad de inicio de la LLA corresponde con un tiempo en el cual, el sistema inmunológico se está desarrollando y los niños quizás estén más vulnerables a los efectos de virus oncogénicos. Estudios recientes han hecho pensar en un riesgo aumentado para LLA en los niños nacidos de madres infectadas con virus de influenza, varicela, u otros virus, pero no se ha documentado una asociación definitiva entre la exposición viral prenatal y el riesgo de leucemia. Sin embargo, menores de un año que padezcan infecciones tienen menor riesgo de padecer leucemia, pero el mecanismo no esta claro (19).

El virus de Epstein-Barr (EBV) se ha ligado a los casos del linfoma de Burkitt endémico, el subtipo morfológico L3 de LLA y algunos casos de la enfermedad de Hodgkin. Los virus del linfotrópicos humanos I y II, el virus del inmunodeficiencia humana (VIH), aumentan de riesgo de presentar enfermedades oncológicas (14).

3.1.2.4 Inmunodeficiencias. Los niños con inmunodeficiencias congénitas como el síndrome de Wiskott-Aldrich, la hipogamaglobulinemia congénita y la Ataxia-Telangiectasia, tienen riesgo aumentado de presentar enfermedades malignas de tipo linfóide raras en las leucemias. También se observan déficit de inmunoglobulinas en pacientes con LLA (hasta en un 30% de los pacientes), pero se desconoce si es un estado previo a la leucemia o es consecuencia de la enfermedad (14).

3.1.3 Manifestaciones clínicas. Los síntomas inicialmente son inespecíficos. El paciente refiere anorexia, fatiga e irritabilidad, asociado a febrículas intermitentes; dolor óseo y articular acompañado de tumefacción o derrame articular, principalmente en miembros inferiores. Cuando la enfermedad ha progresado aparecen síntomas más relacionados con el compromiso medular y sistémico: fiebre, palidez, hemorragias en mucosas y piel (petequias, púrpura, gingivorragia, epistaxis o melenas), linfadenopatías, esplenomegalia o hepatomegalia. Las megalias y la tumefacción ósea son secundarias a la invasión de los tejidos por las células leucémicas. En los exámenes de laboratorio se pueden identificar anemia, manifiesta en fatiga, palidez, taquicardia y disnea; neutropenia, trombocitopenia. Algunos presentan leucocitosis mayor de 50.000, asociada a hiperuricemia, hipercaliemia e hipocalcemia (18).

Campbell y cols. (18) en 1999 describen en una población de 100 niños los hallazgos más frecuentes en el examen físico y en los exámenes de laboratorio. El 81% de los pacientes presentaron compromiso del estado general, palidez en el 66%, y fiebre en el 60%. En el 48% de los pacientes la fiebre era de menos de 3 días, y solo el 5% tuvo fiebre más de 15 días. Otros síntomas fueron púrpura, hemorragias, dolor osteoarticular, y dolor abdominal. Los hallazgos físicos más

frecuentes fueron la hepatomegalia (75%), la esplenomegalia, que se observó en el 44%, siendo la mayoría menor de 5 cm, y la adenomegalia principalmente cervical, aislada o acompañada de otros sitios (axilar y/o inguinal), con un tamaño menor de 2 cm. en el 82%. El hemograma siempre estuvo alterado, con anemia normocítica normocrómica en el 90%, trombocitopenia y neutropenia, blastos en 67%. De acuerdo con la clasificación FAB, los linfoblastos fueron un 80% L<sub>1</sub>, 17% L<sub>2</sub> y 3% tenían blastos no clasificables. El inmunofenotipo se catalogó como común en el 80%, pro B 8%, pre B 6% y T 6%. El estudio citogenético se realizó en 20 casos, en 3 se encontró hiperdiploidía, en 2 hipodiploidía, en 2 pseudohipodiploidia y en 8 no hubo mitosis.

3.1.4 Estudios de Laboratorio. Cuando existe la sospecha clínica de la leucemia se realizan estudios paraclínicos como el hemograma, Extendido de sangre, Aspirado de medula ósea, Rx tórax y estudio del Líquido cefalorraquídeo (20).

3.1.5 Clasificación. La forma principal de clasificar la LLA es la morfológica, pero cuando existen dudas en el diagnóstico, se pueden utilizar estudios citoquímicos, citogenética e inmunohistoquímica (21).

3.1.5.1 Clasificación morfológica. La clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) aun cuando es una clasificación citomorfológica de los linfoblastos en médula ósea se correlaciona en términos generales con ciertos parámetros clínicos (ver tabla No.1).

**Tabla No. 1. Características citológicas de las leucemias linfoblásticas.**

<b>HALLAZGOS CITOLÓGICOS</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Tamaño celular</b>	Células pequeñas	Grandes, heterogéneas en tamaño	Grandes y heterogéneas
<b>Cromatina nuclear</b>	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y con punteado fino
<b>Forma nuclear</b>	Regular, ocasionalmente con hendiduras o indentaciones	Irregular, indentaciones o hendiduras frecuentes	Regular, ovalado o redondo
<b>Nucleolo</b>	No es visibles, o pequeño y discreto	Presenta uno o varios, a menudo de gran tamaño	Prominente, uno o mas, vesicular
<b>Cantidad de citoplasma</b>	Escaso	Variable, a menudo moderado	Moderado a abundante
<b>Basofilia del citoplasma</b>	Leve a moderada, rara vez intenso	Variable, algunas veces oscuro	Muy basófilo
<b>Vacuolización citoplásmica</b>	Escasas	variable	A menudo prominente

Tomada de: Lanzkoesky P. Leukemias. En: Lanzkoesky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Segunda edicion. New York 1995:299.

La LLA tipo L1 es la más común en la población pediátrica con un periodo de presentación de tres a siete años. El compromiso infiltrativo extramedular es moderado incluyendo adenopatías y hepatoesplenomegalia; por lo general se asocia con inmunofenotipos pre B y por lo tanto, con buena respuesta al tratamiento, buen pronóstico y con la tasa de curación más alta (22).

La LLA tipo L2, es la segunda en frecuencia con predominio en el sexo masculino y en niños mayores de diez años de edad. Se presenta con adenopatías masivas en mediastino anterior y superior con la consecuente producción de un síndrome de compresión de vena cava superior e insuficiencia respiratoria aguda. Además se asocia frecuentemente con cuentas iniciales de leucocitos por encima de los 50 000 /mm<sup>3</sup>, infiltración al sistema nervioso central y/o gónadas y alteraciones renales con hiperuricemia, elevación de la deshidrogenasa láctica e insuficiencia prerrenal. Así mismo se puede acompañar de acidosis láctica. Se asocia frecuentemente con inmunofenotipo T y es en ocasiones difícil de efectuar el diagnóstico diferencial con el linfoma linfoblástico de mediastino (22).

La LLA tipo L3 se presenta por lo general en pacientes por abajo de los 12 años, indistintamente de cualquier sexo. Es la menos frecuente de las LLA. Es la leucemia con tiempo de generación celular más rápido. Se caracteriza por presentarse con grandes adenopatías sistémicas y hepato y esplenomegalia masivas. Puede producir infiltración testicular al diagnóstico y menos frecuentemente infiltración al sistema nervioso central. Se asocia por la citomorfología de los blastos, el inmunofenotipo B y la translocación t(8:14), t(8:22) y t(2:8), con el linfoma de Burkitt esporádico (16,22). Se asocia con el síndrome de lisis tumoral al diagnóstico pudiendo presentar hiperuricemia, elevación de la

deshidrogenasa láctica, azotemia prerrenal, acidosis láctica, hiperpotasemia y toda la cohorte de complicaciones secundarias a estas manifestaciones (22).

Hallazgos citoquímicos (Ver Tabla No. 2)

**Tabla No. 2. Características citoquímicas de las leucemias agudas.**

<b>COLORACIÓN</b>	<b>LLA</b>
<b>No enzimática</b>	
<b>PAS</b>	Presente como grandes gránulos o bloques en uno número variable de células
<b>Sudan negro</b>	Negativo
<b>Enzimática</b>	
<b>Peroxidasa</b>	Negativo
<b>Fosfatasa alcalina</b>	Normal
<b>Esterasas</b>	
<b>Naftol</b>	<b>AS-D</b> Negativo
<b>cloroacetato</b>	
<b>Naftol</b>	<b>AS-D</b> Negativo o débilmente positivo
<b>acetato</b>	
<b>Alfa-naftilacetato</b>	Negativo
<b>Fosfatasa acida</b>	Positivo en leucemia de células T

Tomada de: Lanzkoesky P. Leukemias. En: Lanzkoesky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Segunda edicion. New York1995:300

3.1.5.2 La clasificación según inmunofenotipo. Se basa en la detección de antígenos receptores expresados normalmente en las células B o T (ver tabla No. 3).

**Tabla No.3. Clasificación de LLA según inmunofenotipos**

<b>FENOTIPO</b>	<b>FRECUENCIA %</b>
Pre B temprana*	60.4
Pre B transicional*	Se ignora
Pre B*	18.0
Nula	7.0
B	0.6
T	14.0

\* Se describen las 3 variedades como "Común"

Tomada de: pac cancer en niños. Available from: . URL:  
<http://www.drscope.com/privados/pac/pediatric/pacc1/index.html>

Aproximadamente el 80% de todas las leucemias tienen linfoblastos de fenotipo de precursores de células B. Para su identificación deben expresar en su superficie al menos 2 de los siguientes antígenos: CD19, CD20, CD24, CD22, CD21, o CD79. De estos el CD79 es exclusivo de las células de linaje B (16).

De todos los antígenos detectados, el CD3 es específico para leucemia de células T. Clínicamente se asocia con presencia de masa mediastinal en la mitad de sus pacientes. Este tipo de leucemia tiene peor pronóstico que la LLA de linaje B (16)

3.1.6 Diagnóstico citogenético y molecular. En más del 90% de los casos de LLA se identifican alteraciones genéticas específicas, como lo son el número de cromosomas (diploidía) o las translocaciones. El análisis citogenético tiene importancia por sus implicaciones sobre la terapéutica. Las técnicas moleculares identifican translocaciones que no fueron evidenciadas en el cariotipo (16)

La presencia de hiperdiploidia mejora el pronóstico, sobretodo en leucemia de precursores B. Esta última muestra las translocaciones BCR-ABL, E2A-PBX1, TEL-AML1. La fusión de genes TEL-AML1 es la más frecuentemente encontrada en las LLA, relacionada con buen pronóstico (16).

3.1.7 Clasificación del riesgo. Con el reconocimiento del pronóstico de los distintos subgrupos, protocolos contemporáneos estratifican a los niños con LLA de precursores B de acuerdo con el riesgo de recaída en bajo, estándar o alto riesgo. La clasificación de riesgo es basada principalmente en los hallazgos clínicos, los más importantes son la edad y el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico. El riesgo estándar se define como niños de 1 a 10 años de edad y un recuento de leucocitos inicial menor de 50.000; todos los demás pacientes son considerados riesgo alto (16,23). Quintero en el Hospital Universitario del Valle encontró que el 74.3% de los niños con LLA que tuvieron menos de 30.000 leucocitos al momento del diagnóstico hicieron remisión sostenida (17).

La Sobrevida Libre de Eventos (SLE) estimada en general, es de 80% en el grupo de riesgo estándar y del 65% en el grupo de riesgo alto. Sin embargo la SLE en pacientes con hiperdiploidia en ambos grupos es de 89%. Esto sugiere que los

factores genéticos pueden ser predictores más precisos del pronóstico que la edad o el conteo de leucocitos (16)

El sexo parece ser otro factor pronóstico consistente, donde es peor en los niños que en las niñas. Al parecer esto se relaciona con la alta frecuencia de LLA de células T y la baja frecuencia de hiperdiploidía en los niños (24).

Hay extensa evidencia que los rasgos genéticos de los blastos pueden ser los mejores factores para basar los esquemas de clasificación de riesgo. Los pacientes con expresión de TEL-AM1 que son lactantes menores de un año, considerados un grupo de muy alto riesgo, si presentan la expresión del TEL-AM1, tienen pronóstico similar a los pacientes mayores de un año de edad (20,25). Por el contrario, la presencia de translocaciones (8;14)(q24;q11) y (9;22)(q34;q11) ensombrecen el pronóstico (24,25). Por consiguiente, debe ser usado un esquema de clasificación de riesgo basado en una combinación de rasgos clínicos, rasgos genéticos, y respuesta a la terapia (16).

Según este esquema, pacientes con LLA de linaje B e hiperdiploidía y la fusión TEL-AM1 son considerados grupo de bajo riesgo, (19,24,25) los lactantes menores de un año con reestructuraciones del gen MLL, y pacientes con la expresión BCR-ABL son del grupo de alto riesgo. Todos los otros pacientes con leucemia de linaje B y con leucemia de células T se ubican en el grupo de riesgo normal. Sin embargo, los rasgos genéticos específicos no son predictores perfectos de resultados. Por consiguiente, información clínica y biológica adicional, incluso la proporción de citoreducción, ayudan a redefinir este sistema de clasificación y mejoran la habilidad de dirigir el tratamiento (16).

La técnica de mínima enfermedad residual (MER) por citometria de flujo o PCR, provee una medición más sensible para medir la respuesta temprana a la

quimioterapia. Una célula leucémica puede detectarse por cada 10-100 x 10<sup>5</sup> células normales. La presencia de MER en las primeras semanas de inducción se relacionan con falla en el tratamiento, siendo este sistema mejor predictor que la detección de enfermedad residual por microscopía (25).

Actualmente se puede curar por lo menos el 70 al 75% de los casos (24). La base del tratamiento es la quimioterapia, la cual varía dependiendo de su clasificación. Por ejemplo la LLA de células B responde poco al tratamiento convencional de las LLA, su tratamiento se basa en la ciclofosfamida y la rápida rotación de los antimetabolitos (16).

3.1.8 Medidas generales: Se debe controlar la infección, el sangrado o la anemia que puede presentar el paciente al momento del diagnóstico. También se debe prevenir o tratar la lisis tumoral, sobre todo si hay presencia de leucocitosis mayor de 50.000 o grandes masas (16).

3.1.9 Tratamiento específico: Los protocolos de tratamiento del grupo alemán BFM, que han sido adaptados por varios países han contribuido notablemente a los resultados obtenidos en los últimos años. Con excepción de la LLA de células B, todas las LLA reciben 4 fases de tratamiento que incluyen inducción de remisión, consolidación, continuación y tratamiento de leucemia subclínica de Sistema Nervioso Central (SNC) (16).

La fase de inducción puede incluir 3 o 4 medicamentos, los cuales incluyen un corticoide, una vincristina, una antraciclina y una asparaginasa, logrando una remisión del 95% de los pacientes. Se considera remisión completa si en el aspirado de la médula osea al final de la inducción se encuentran menos del 5%

de blastos, con regeneración normal de las células hematopoyéticas y ausencia de signos y síntomas de la leucemia (17).

La consolidación o intensificación busca reducir la carga de células leucémicas antes de que aparezca resistencia a los medicamentos. En esta fase los medicamentos se dan a altas dosis o se asocian otros medicamentos, como metotrexate a dosis altas y 6-mercaptopurina, epipodopfillotoxinas con la citarabina, o terapia de combinación de multiagente (16)

La fase de continuación se basa en la administración semanal de metotrexate parenteral, combinado con 6-mercaptopurina oral, interrumpido por pulsos mensuales de vincristina y un glucocorticoide. Esta fase de tratamiento puede durar 2.5 años en promedio (16).

El tratamiento de la infiltración subclínica del SNC es esencial para disminuir las recaídas. La neurotoxicidad y la formación de tumores cerebrales, han hecho reemplazar la irradiación craneal por terapia intratecal intensiva asociada a la quimioterapia sistémica, logrando disminuir las recaídas en SNC a menos del 2% (23).

El esquema óptimo de tratamiento en los pacientes con LLA de alto riesgo aún no está bien definido; algunas instituciones utilizan transplante alogénico de médula ósea después de la remisión.

3.1.10 Complicaciones. Se incluyen entre otras, síndrome de lisis tumoral, falla renal, sepsis por neutropenia, sangrados, trombosis, tiflitis, neuropatía, encefalopatía, convulsiones, enfermedad maligna secundaria; si recibió radiación craneoespinal, baja talla, deficiencia de hormona de crecimiento y deficiencia cognitiva. La presencia de neutropenia ha disminuido desde la introducción del factor estimulante de colonias granulocíticas recombinante (13).

3.1.11 Pronóstico. A nivel global la curación en la LLA es de 80% aproximadamente. Sin embargo, esto depende de los hallazgos clínicos y de laboratorio ya descritos. En general, el pronóstico de los niños de 1 a 10 años es bueno, los adolescente tienen un pronóstico intermedio y los lactantes menores de un año, tienen una tasa de curación alrededor del 30%. Vergara Domínguez y cols (23) encontraron en Cuba que pacientes tratados con protocolo tipo BFM tienen una sobrevida global del 84% en pacientes de riesgo estándar o bajo, 75% en riesgo intermedio y 28% en riesgo alto.

Hussein y cols. (25) utilizando el protocolo del St. Jude Children's Research Hospital para leucemia de alto riesgo, tuvieron una sobrevida libre de eventos del 71.8% en leucemia de precursores B, comparado con 46.7% de fenotipo de células T.

La importancia pronóstica de la sensibilidad de las drogas *in vitro* o *in vivo* ha sido confirmada en estudios que muestran que, la resistencia a la prednisona se asocia con un peor pronóstico (24).

### 3.2 Tumores cerebrales en la infancia

Los tumores primarios de Sistema Nervioso Central (TSNC) son un grupo heterogéneo de enfermedades que constituyen la segunda neoplasia maligna más frecuente en niños y adolescentes. Las causas del cáncer en SNC son desconocidas, aunque el 5% puede ser explicado por la predisposición genética asociado con enfermedades como la neurofibromatosis tipo 1, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Gorlin y el síndrome de Turcot, la identificación de otros factores de riesgo para tumores de SNC ha sido inconsistente, aunque alguna evidencia sugiere una asociación a infecciones durante el periodo neonatal (26, 27).

Cada año se diagnostican alrededor de 2200 casos nuevos de tumores cerebrales en niños y adolescentes, lo que representa una incidencia global anual de 28 casos por millón de niños, que es mayor en lactantes y niños menores de 7 años que en niños mayores y adolescentes. En los Estados Unidos esta tasa es cuantificada en 4 casos por 100.000 en niños menores de 5 años, disminuyendo a 2.2 casos por 100.000 en niños entre los 15 y 20 años de edad (28).

Las tasa de incidencia en la niñez (0 -14 años) ha mostrado ser mas alta en la mayoría de los países occidentales a lo largo de Norteamérica, Europa y Oceanía alcanzando 30 por millón de personas/año, comparada con sur América 18 por millón, África 10 por millón y Asia 15 por millón, con un exceso masculino en la incidencia a lo largo del mundo 1,2 a 1. (26).

### 3.2.1 Etiopatogenia

De los más de 100 tipos histológicos de tumores cerebrales primarios incluidos por la Organización Mundial de la Salud en su clasificación de tumores del SNC y de las meninges, 5 de ellos representan el 80% de de los tumores cerebrales pediátricos (astrocitoma pilocítico juvenil, meduloblastoma, tumor neuroectodermico periférico (PNET), astrocitoma difuso, ependimomas y craneofaringiomas) (29).

Durante el primer año de vida predominan los tumores supratentoriales, entre los que se incluyen los del complejo del plexo coroideo y los teratomas. Entre 1 y 10 años de edad se destacan los infratentoriales por la elevada incidencia de astrocitoma pilocíticos juveniles y meduloblastoma. En niños mayores de 10 años vuelven a predominar los supratentoriales, sobre todo los astrocitomas difusos. Los tumores de la vía óptica y de la región hipotalámica, los del tronco del encéfalo y los de la región mesencefálica- pineal son mas frecuentes en niños y adolescentes que en adultos (29).

No se comprende bien la etiología de los tumores pediátricos infantiles. Se observa predominio en varones del meduloblastoma y ependimoma. Un 5% de los casos se relaciona con síndromes familiares o hereditarios asociados con una mayor incidencia de tumores cerebrales. La exposición craneal a la radiación también incrementa el riesgo (29).

### 3.2.2 Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica depende de la localización, tipo, edad del niño y están relacionados con la hipertensión intracraneana asociada o no con disfunción cerebral focal. Cambios sutiles en la personalidad, la capacidad mental y/o el lenguaje pueden preceder a los signos y síntomas clásicos de los tumores cerebrales (30).

Los tumores de la línea media o infratentoriales producen una triada clásica de cefalea, náuseas y/o vómitos y edema de papila. También se asocia con trastornos del equilibrio, de la marcha y de la coordinación. En pacientes con herniación de la amígdala cerebelosa puede aparecer torticolis. También estos tumores producen visión borrosa, diplopía y nistagmus (30).

Los tumores del tronco del encefalo pueden causar parálisis de la mirada, de los pares craneales y deficiencias de motoneurona superior (hemiparesia, hiperreflexia y clonias)(30).

Los tumores supratentoriales suelen causar deficiencias focales como debilidad motora, cambios sensitivos, trastornos del lenguaje, convulsiones y alteraciones en los reflejos. Los lactantes presentan trastornos visuales como una menor agudeza visual, pupila de marcus gunn (defecto aferente pupilar), nistagmo y/o déficit del campo visual (30).

Los tumores de la región supraselar y del tercer ventrículo pueden presentarse inicialmente con deficiencias neuroendocrinas, como diabetes insípida e

hipotiroidismo. el síndrome diencefálico es una presentación clásica con retraso en el crecimiento emaciación, aumento de apetito y euforia, también típico de lactantes con tumores en esta localización. El síndrome de parinaud es una forma de presentación clásica de los tumores lineales y se caracteriza, por paresia de la mirada hacia arriba, midriasis reactiva a la acomodación pero no a la luz, nistagmus con la convergencia o retracción y retracción del parpado (30).

Los tumores medulares o la diseminación de los tumores cerebrales a la médula espinal pueden cursar con déficit motores o sensitivos de los nervios largos, déficit en la función vesical o rectal y dolor lumbar o radicular. Los pacientes con metástasis meníngicas de tumores cerebrales o con infiltración leucémica pueden cursar con síntomas y signos parecidos a los de los tumores infratentoriales (30).

### 3.2.3 Diagnóstico

La evaluación debe incluir anamnesis completa exploración física y valoración neurológica con pruebas de neuroimagen. La prueba radiológica principal para el estudio de los tumores cerebrales es la RM. Los tumores de la región hipofisaria/supracelar de la vía óptica y de la región infratentorial se valoran mejor con RM que con TC. En pacientes con tumores de la línea media o de las regiones hipofisaria /supracelar/quiasmática se debe realizar una valoración de la función neuroendocrina. La exploración oftalmológica formal resulta útil en tumores de la vía óptica para demostrar la influencia de la enfermedad sobre la función oculomotora, la agudeza y el campo visual. La región supraselar y pineal son asiento preferencial de tumores germinales, en cuyo diagnóstico puede ser útil la determinación de la beta gonadotropina corionica humana y de la alfa fetoproteina en suero y LCR (29).

### 3.2.4 Astrocitoma

Son los tumores cerebrales pediátricos más frecuentes y representan un grupo heterogéneo de lesiones que suponen el 40% de todos los casos, estos tumores afectan cualquier parte del SNC. Estos tumores surgen de los astrositos y pueden ocurrir en el cerebro o en el cordón espinal. En el año 2000 la Organización Mundial de la Salud los clasificó en grados según su histología y su benignidad, el grado I el astrocitoma pilocítico, grado II astrocitoma difuso, grado III astrocitoma anaplásico, grado IV glioblastoma. La incidencia de astrocitoma intracraneal es de 5 – 10 por 100,000 y de astrocitoma espinal de 0.05 – 0.1 por 100,000. En los Estados Unidos la frecuencia de desarrollar tumores de SNC es de 2000 por año, aproximadamente 700 de estos son astrocitomas de bajo grado. En el 2001 fueron diagnosticadas 36.200 personas con tumores primarios de cerebro. Respecto a la edad se presenta tanto en niños como en adultos, el pico de incidencia para el astrocitoma pilocítico juvenil es de los 5 a 14 años y para los glioblastomas (astrocitomas de grado IV) es de 45 a 70 años (31).

Los astrocitomas de bajo grado (ABG) son los más frecuentes en la infancia y se caracterizan por tener un curso clínico indolente. Los dos tipos de ABG más habituales son los astrocitomas pilocíticos y los astrocitomas fibrilares infiltrantes (31).

El Astrocitoma Pilocítico Juvenil (APJ) es el más frecuente en los niños y supone el 20% de todos los tumores cerebrales. Se puede clasificar, según los criterios clínicopatológicos del sistema de clasificación de la OMS, como un tumor de grado I, que afecta a cualquier región del SNC con predominio en el cerebelo y menos frecuentes en el hipotálamo, el tercer ventrículo, el nervio óptico y la región del

quiasma. El hallazgo neuroradiológico clásico, aunque no exclusivo, del APJ es un nódulo que capta contrastes dentro de la pared de una masa quística. Un porcentaje muy pequeño de estos tumores puede progresar y diseminarse por vía leptomenígea, sobre todo en el caso de los localizados en la vía óptica. (30)

Otros tumores que afectan a los niños y comparten las características clínicopatológicas del APJ son los xantoastrocitomas pleomórficos, el astrocitoma cerebral desmoplásico de los lactantes y el astrocitoma de células gigantes subependimario (30).

El astrocitoma fibrilar, es una tumoración glial bien diferenciada compuesta de una baja densidad de astrocitos neoplásicos fibrilares, con núcleos irregulares e hipercromáticos. Se acepta que puede existir un componente focal gemistocítico acompañante. Ocasionalmente muestran fibras de Rosenthal. Afecta especialmente a jóvenes y es de localización preferentemente hemisférica, con tendencia a desarrollar quistes (32).

El tratamiento clínico de los astrocitomas de bajo grado es multimodal, en él se incorpora cirugía, radioterapia y/o quimioterapia. El pronóstico de los pacientes con APJ es mejor de los que presenta un astrocitoma de bajo grado fibrilar. La cirugía es la primera opción terapéutica en todos los astrocitomas de bajo grado y con la resección quirúrgica completa se consigue supervivencia del 80-100%. Cuando la resección es parcial (<90%), la supervivencia global disminuye a un 50 – 95%, en función de la localización anatómica del tumor. En los pacientes sometidos a una resección parcial y estables a nivel neurológico se deben realizar seguimientos estrechos con exploración y pruebas radiológicas. Cuando existen

signos de progresión, se deberá plantear una nueva resección quirúrgica. En los pacientes que no se pueda realizar una segunda cirugía o esta sea incompleta, la radioterapia suele resultar útil. Se administra radioterapia sobre el lecho tumoral hasta alcanzar una dosis acumulada total de 50-55 Gy administrados a diario durante seis semanas.(33)

Otros grupos son los pacientes con astrocitomas mesencefálicos en los que se resuelven los síntomas tras la derivación ventricular y en los que no es necesario realizar más intervenciones (29).

Los astrocitomas de alto grado incluyen un heterogeneo grupo de tumores con diferentes sitios de origen y aspectos histológicos, se presentan en el 6-12% de todos los tumores infantiles. Dentro de este grupo es más frecuente el astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) que el glioblastoma multiforme (grado IV de la OMS) ligeramente más frecuentes en hombres que en mujeres así como en blancos que en africanos, asiáticos y de origen hispano. El estudio histológico de los astrocitomas anaplásicos demuestra una mayor celularidad que los astrocitomas de bajo grado, con atipia celular y nuclear, mitosis y un grado variables de proliferación microvascular. La histología típica del glioblastoma multiforme incluye celularidad densa, índice mitótico elevado, proliferación microvascular y focos de necrosis tumoral. La frecuencia de mutación del TP53 en los astrocitomas malignos de niños es similar a la descrita en adultos, aunque es algo menor en los tumores de niños menores de tres años. (34)

Todavía no se ha definido exactamente la mejor opción terapéutica para tratar los astrocitomas malignos infantiles. El tratamiento estándar sigue siendo la resección quirúrgica seguida de radioterapia del campo afectado, aunque el pronóstico

continua siendo malo con una sobrevida de <10 a 30% para tumores supratentoriales y <10% para gliomas difusos de tallo cerebral. El factor pronóstico más importante independiente de otros como la localización del tumor, el grado histológico y la edad es la resección quirúrgica, si es mayor del 90% del tumor es más favorable (35).

Perez y cols (36). Realizaron un estudio retrospectivo de 67 pacientes con neoplasias astrogliales malignas operados en el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) entre los años 1983 y 1992 en Cuba, con el propósito de conocer la sobrevida 7 años después de operados. Analizaron los factores epidemiológicos, clínicos, imagenológicos y del tratamiento que influyeron en la evolución de estos casos utilizando el programa de statistica para windows versión 5.. La media del tiempo de supervivencia fue de 17,8 meses. El defecto motor, los trastornos de la esfera psíquica, el desplazamiento de las estructuras de la línea media, el edema peritumoral y la irregularidad de los bordes de la lesión fueron los elementos clínicos y tomográficos más frecuentes. Su presencia tuvo una relación negativa con la sobrevida. La edad menor de 40 años, la alta graduación de Karnofsky inicial, y el empleo de radioterapia y quimioterapia estuvieron relacionados con un incremento de la supervivencia. No se encontró diferencia significativa entre el tipo de tratamiento quirúrgico realizado, la clasificación histopatológica del tumor y el tiempo de sobrevida.

3.2.5 Los oligodendrogliomas son tumores infantiles poco frecuentes, que afectan sobre todo a la corteza cerebral y se originan en la sustancia blanca, en la infancia predomina el oligodendroglioma un tumor bien diferenciado que desde el punto de vista histológico esta constituido por células redondas con escaso citoplasma y microcalcificaciones. La detección en la TC de una masa cortical calcificada en un

paciente con convulsiones debe hacer sospechar la presencia de un oligodendroglioma. El tratamiento es similar al del astrocitoma infiltrante (37).

### 3.2.6 Gliomas Mixtos

Están compuestos por dos o mas tipos diferentes de células gliales (astrocitoma, oligodendroglioma y/o ependimomas) y son muy raros en los niños (29).

### 3.2.7 Tumores Ependimarios.

Se originan en el revestimiento ependimario del sistema ventricular. El ependimoma (grado II de la OMS) es el tumor más frecuente de este grupo, predomina en la infancia y representa un 10% de los tumores infantiles (29).

Un 70% de los ependimomas infantiles se localizan en la fosa posterior, la media de edad es de 6 años y un 30% de los casos afecta a niños menores de 3 años. La incidencia de diseminación leptomenígea es del 10%. La clínica depende de la localización anatómica. La RM muestra un tumor bien delimitado con patrones de captación de contraste variables y que puede tener o no estructuras quísticas. La histología típica de estos tumores incluye seudorosetas perivasculares, rosetas ependimarias, morfología monomorfa de los núcleos y ocasionales formas de necrosis sin forma empalizada. La cirugía es el tratamiento de elección y la extensión de la resección el principal factor pronóstico. Otros dos factores pronósticos esenciales son la edad en el momento del diagnóstico (los niños pequeños evolucionan peor). La cirugía por si sola no suele ser curativa el tratamiento multimodal con incorporación de la radioterapia ha conseguido supervivencia a largo plazo en un 40% de los pacientes en los que la resección quirúrgica ha sido completa. Las recidivas suelen ser locales. El ependimoma es

muy sensible a una serie de fármacos de quimioterapia pero su utilidad en estas lesiones no es clara (29).

Los endimomas anaplásicos (grado III de la OMS) son mucho menos frecuentes en niños y se caracteriza por una elevada actividad mitótica, por proliferación microvascular y por necrosis en pseudoempalizada (29).

El endimoma mixopapilar (grado I de la OMS) es un tumor de crecimiento lento que se origina en la filum terminal y en el cono medular (29).

### 3.2.8 Tumores de los plexos coroideos

Representan el 2 -5% del los tumores del SNC en niños. Son el tumor más frecuente en niños menores de un año y constituyen el 10 – 20% de los tumores del SNC del lactante, estas lesiones son neoplasias intraventriculares papilares que se originan en el epitelio del plexo coroideo. Los niños suelen debutar con signos y síntomas de HIC y los lactantes con macroencefalia y deficiencias neurológicas focales. En la infancia este tumor se suele localizar a nivel supratentorial en los ventrículos laterales (30).

El papiloma de los plexos coroideos (grado I de la OMS) es el tumor más frecuente de este grupo, que en las pruebas neurorradiológicas se reconoce como una lesión bien circunscrita y desde el punto de vista histológico es muy similar a los plexos coroideos normales (30).

El carcinoma de los plexos coroideos (grado III de la OMS) es una neoplasia maligna con capacidad de metastatizar mediante siembras por el LCR. Sus características histológicas son pleomorfismo nuclear, elevado índice mitótico y aumento de la densidad celular. La inmunoreactividad para la transtiretina (prealbumina) resulta útil para confirmar el diagnóstico. Estos tumores se asocian con el síndrome de Li-Fraumeni. La supervivencia del papiloma de los plexos coroideos se aproxima al 100% mientras que la del carcinoma de los plexos coroideos solo es del 20 – 40% (30).

### 3.2.9 Tumores Embrionarios

Los tumores embrionarios son el grupo de tumores infantiles malignos del SNC más frecuentes (20 – 25%). La Organización Mundial de la Salud reconoce las siguientes entidades dentro de este grupo: el meduloblastoma (MB), el tumor supratentorial neuroectodermal primitivo (PNET), el ependimoblastoma, el meduloepitelioblastoma y el tumor rabdoide/teratoride ápico (TRTA). La incidencia en niños menores de 3 años de 11.6 a 10.2 por millón (38)

3.2.9.1 El meduloblastoma (MB). Representa un 90% de los tumores embrionarios, se localiza en el cerebelo y afecta sobre todo a los varones con un pico de incidencia en edades de 3 a 4 años. Se localiza en la línea media a nivel del vermis cerebeloso, creciendo dentro del cuarto ventrículo, frecuentemente los niños presentan hidrocefalia y signos de aumento de la presión intracraneana como dolor de cabeza, letargía y vómito en la mañana. En aquellos que no presentan cierre de las suturas craneanas se encuentra incremento del perímetro cefálico, la invasión cerebelar resulta en ataxia y disimetría. La OMS lo clasificó en 4 subtipos según su histopatología, el clásico, el meduloblastoma desmoplástico, los MB de células largas (38, 39).

La TC muestra la presencia en la fosa posterior de una masa sólida u homogénea que se realza con contraste, obstruye el cuarto ventrículo y causa hidrocefalia. La RM confirma estas características, hasta un 30% de los pacientes analizados con técnicas neurorradiológicas muestra siembra leptomenígea. Estos tumores suelen presentar diferenciación neuronal y a nivel histológico se caracterizan por la presencia de rosetas de Homer Wright y por la positividad inmunohistoquímica para la sinaptofisina (39).

Los rasgos clínicos con importancia pronóstica demostrada incluyen la edad en el momento del diagnóstico, la extensión de la enfermedad, y la extensión de la resección quirúrgica. Los pacientes más jóvenes (<4 años) tienen un pronóstico peor, debido en parte a la mayor incidencia de la enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico. (39)

El meduloblastoma se trata de forma multimodal y la cirugía es el pilar fundamental del tratamiento. Es más sensible tanto a la quimioterapia como a la radioterapia. Con el uso de la neuroradiología, se ha conseguido mejorar la supervivencia hasta en un 60 – 70%. La radioterapia habitual del meduloblastoma incluye la irradiación craneal con una dosis acumulada total de 30 – 36Gy y una dosis acumulada total sobre el lecho tumoral de 50 -55 Gy. Estas dosis en niños muy pequeños (<4 años) produce graves secuelas neurológicas tardías, como microcefalia, dificultad para el aprendizaje, retraso mental, disfunciones neuroendocrinas (retardo en el crecimiento, hipotiroidismo, hipogonadismo y ausencia o retardo en la pubertad) y/o tumores secundarios malignos. También se pueden producir secuelas tardías en algunos niños mayores, como dificultades en el aprendizaje, disfunción neuroendocrina y/o segundos tumores malignos. (39)

En estudios de citogenética se ha demostrado la presencia de múltiples alteraciones del meduloblastoma. Las más frecuentes son las deleciones en los

cromosomas 17p que afecta al 30 - 40% de los pacientes, las mutaciones del TP53. en el 10 – 20% de los casos, perdidas de material genético en 1q y 10p, en un 10% de los casos alteraciones en 9p e incremento de la expresión del oncogén, la baja expresión del oncogén MYC son factores de buen pronóstico con independencia de otros factores clínicos (39).

3.2.9.2 Los tumores neuroectodérmicos primarios supratentoriales (PNETS) suponen el 2 -3% de los tumores cerebrales infantiles y se suelen producir en la primera década de la vida, los pacientes presentan síntomas que dependen de la ubicación del tumor, paresias y convulsiones. Se localizan en la región frontoparietal o en la profundidad de la materia blanca Sus características histológicas son similares a la del meduloblastoma. En la RM se despliegan áreas quísticas, necróticas típicamente bien definidos. A pesar del tratamiento combinado, la enfermedad metastásica ocurre en el 11 – 43% y es uno de los factores predictores mas importantes (39).

3.2.9.3 El tumor rabdoide/teratoide atipico (TRTA) es un tumor embrionario muy agresivo compuesto de células rabdoides usualmente con variables del componente neuroectodermal primitivo, mesenquimal y células epiteliales. que afecta sobre todo a los niños menores de cinco años y que se puede localizar a cualquier nivel en el neuroeje, con una predilección por el ángulo pontocerebeloso. El TRTA supratentorial tiende a ser extremadamente largo en el tiempo del diagnóstico y puede tener componente quístico y necrótico. Los tumores pueden ser intra o extraaxiales y frecuentemente invaden estructuras adyacentes, la incidencia de la diseminación leptomenígea es del 30 – 40% y en otros estudios solo del 15%. La histología muestra un patrón heterogéneo de células, entre las que se incluyen aquellas de hábito rabdoide que expresan

antígeno epitelial de membrana y antígenos de los neurofilamentos. El patrón citogenético característico de este tumor es una deleción parcial o completa del cromosoma 22q, asociada con una mutación del gen IN11. No se conoce la relación entre esta mutación y la tumorigénesis. El pronóstico es muy malo a pesar del tratamiento multimodal con quimioterapia intensiva.(39)

### 3.2.10 Tumores del Parénquima Pineal

Son los segundos tumores más frecuentes después de los de células germinales y se localizan en la región pineal. Incluyen el pinealoblastoma, que suele aparecer en la infancia, el pineocitoma y los tumores mixtos del parénquima pineal. El tratamiento es multimodal. La biopsia estereotáxica de estas lesiones permite establecer el diagnóstico, aunque siempre se debe intentar una resección completa de estos tumores antes de plantearse tratamientos complementarios. El pinealoblastoma es la forma más agresiva y se considera un subgrupo de los PNETS de la infancia. Se ha observado que con los tratamientos multimodales de los PNETS de la región pineal se consiguen supervivencias hasta del 70% a los cinco años, cifras similares a las obtenidas en el meduloblastoma (29).

### 3.2.11 Tumores Neuronales o Mixtos Neuronales/Gliales

Estos tumores representan un grupo heterogéneo de crecimiento lento y capacidad maligna baja, que se asocian con buen pronóstico tras la resección quirúrgica. Se consideran tumores de grado I o II de la OMS y dentro de este

grupo se incluye el ganglioglioma, el tumor neuroepitelial disembrionárico, el astrocitoma desmoplásico infantil y el ganglioglioma desmoplásico infantil (29).

### 3.2.12 Craneofaringioma

Es el más numeroso de los tumores de la región pituitaria (80-90 %), para la OMS es un tumor grado I es un tumor frecuente de la infancia, que representa el 7 – 10% de todos los tumores infantiles. procedente de los remanentes de células ectoblásticas de la bolsa de Rathke que es un divertículo del cielo de la boca embrionaria, entre la adenohipófisis y la neurohipófisis y da origen a la adenohipófisis. La incidencia en EE.UU es de 1,5 por 10 millones de personas y por año. En Venezuela se halló en el Hospital de Niños 5,97 % de la muestra, con un 70 % de casos masculinos. En niños predomina la variante adamantinoma de este tumor. La RM muestra un tumor sólido con estructuras quísticas en su interior que tiene un líquido de densidad intermedia. La TC puede mostrar calcificaciones asociadas con los componentes sólidos y quísticos de la pared. La cirugía es la principal opción terapéutica y la resección completa se considera curativa en lesiones pequeñas. Es controvertido el papel de la cirugía y de la radioterapia en los tumores grandes y complejos. Estos tumores y su tratamiento causa una morbilidad significativa (panhipopituitarismo, retraso de crecimiento, pérdida de la vista) por su localización anatómica. No se ha demostrado la utilidad de la quimioterapia en el craneofaringioma (40).

### 3.2.13 Tumores Meningeos

Los meningiomas son tumores poco frecuentes en la infancia que se originan en la aracnoides meningeas y suelen tener un crecimiento lento. Un gran porcentaje de los tumores meningeos infantiles se asocian o bien a predisposición genética, como en la neurofibromatosis tipo II o en el síndrome carcinoide del neovasal o bien con la radiación previa (29).

3.2.14 Tumores de Células Germinales del SNC, son un grupo heterogéneo de lesiones que se originan en las estructuras de la línea media de las regiones pineal y supraselar. Suponen entre el 1- 2% de todos los tumores cerebrales pediátricos y su incidencia máxima se produce a los 10 – 12 años. Predominan en los varones, pero los tumores supraselares son más frecuentes en las mujeres. En el 5 – 10% de los casos aparecen tumores multifocales. Este grupo de tumores son más habituales en los asiáticos que en los europeos. La supervivencia de los pacientes con un germinoma puro supera el 90% y el tratamiento posquirúrgico de estos tumores, es controvertido porque no se ha definido aún la posible utilidad de la quimioterapia y la radioterapia (29).

### 3.2.15 Tumores del Tronco del Encefalo.

Aproximadamente el 50% de los tumores cerebrales en los niños son infratentoriales y tres cuartos de éstos están situados en el cerebelo o cuarto ventrículo. Entre ellos se encuentran el glioma del tronco encefálico, el cual con frecuencia es diagnosticado neurorradiográficamente sin biopsia y se clasifican según su ubicación, grado de diseminación, histología y aspecto radiográfico. Pueden presentarse en el puente de Varolius, el cerebro medio, el techo del

mesencéfalo, el dorso de la médula en la unión cervicomedular o en regiones múltiples del tronco encefálico. Se denomina de bajo y alto grado y representan el 10 – 15% de los tumores primarios del SNC en niños, son un grupo heterogéneo de lesiones cuyo pronóstico depende de la localización en las características radiológicas y del estado clínico del paciente (41).

### 3.2.16 Tumores Metastásicos

La diseminación al cerebro de otros tumores infantiles es rara. La leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgking pueden diseminarse a las leptomeninges y causar síntomas de hidrocefalia comunicante. Pueden aparecer cloromas rara vez se producen metastasis en el parenquima cerebral de un linfoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y sarcoma renal de células claras. Los tratamientos dependen del diagnóstico histológico específico y pueden incluir radioterapia, administración intratecal de quimioterapia y/o quimioterapia sistémica (29).

### 3.2.17 Complicaciones y Tratamiento a Largo Plazo

La supervivencia de 5 años de niños con tumores cerebrales ha mejorado de 35 – 65% durante las 4 últimas décadas y esto se debe a una combinación de los avances de neuroimagen, neurocirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia molecular dirigida (42).

3.2.18 Los Problemas Crónicos, Son los déficit neurológicos, trastornos motores y sensitivos focales, convulsiones, déficit en la capacidad neurocognitiva (retraso en

el desarrollo o el aprendizaje y también déficit neuroendocrino (hipotiroidismo, retraso del crecimiento, retraso puberal o pubertad ausente. Estos pacientes también tienen un riesgo mayor de presentar segundas neoplasias malignas (42).

Macedoni y cols (43). Realizaron un estudio prospectivo con 61 sobrevivientes (20 mujeres, 41 hombres), tratados por tumores cerebrales en la infancia, evaluándolos en términos de deterioro, inhabilidad y discapacidad neurológica. El deterioro visual fue detectado en 14 pacientes (24%), asociada con recurrencia ( $p=0.012$ ), 34 pacientes (56%) tienen un deterioro motor, asociado al sexo femenino en pacientes irradiados; 13 pacientes (21%) tienen epilepsia, asociado al sitio del tumor supratentorial ( $p=0.001$ ), y en igual frecuencia tienen atrofia cerebral. Los factores de riesgo fueron hidrocefalia al momento del diagnóstico y complicaciones preoperativas. 16 pacientes (30%) tienen un coeficiente intelectual  $< 80$ , asociado con edad temprana en el primer tratamiento ( $p=0.006$ ) y recurrencia ( $p=0.043$ ) 27 fuera de los 61 pacientes eran incapacitados: 12 levemente, 14 moderado y 1 severo. La epilepsia era el factor de riesgo más importante por inhabilidad.

### 3.3 LINFOMA

Es el tercer cáncer más frecuente en los niños en Estados Unidos, con una incidencia anual de 13 – 14 por millón de niños. Los dos tipos principales de linfoma son: la Enfermedad de Hodgkin y el Linfoma no Hodgkin (LNH) tienen clínica y tratamiento distintas y se analizan por separado (44).

### 3.3.1 Linfoma no Hodgkin.

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) son proliferaciones clonales malignas de linfocitos primariamente T o B que se presentan con grados variables de carga tumoral. El LNH que afecta a la médula se distingue de la leucemia linfoide aguda por el grado de afectación medular. Los pacientes con el 25% o más de la médula ósea reemplazada se clasifican como leucemia linfoide aguda, los casos restantes se designan como LNH con afectación medular (45).

3.3.1.1 Anatomía y Patología. Son tumores difusos extraganglionares, de alto grado de malignidad. El National Center Institute desarrolló un sistema de clasificación según la histología que define tres subtipos primarios de LNH de alto grado: de células pequeñas o hendidas (CPNH), linfoblástico y de células grandes (CG) (44).

Los LNH de CPNH (subtipos de Burkitt y no de Burkitt) son tumores de células B que expresan inmunoglobulina de superficie y contiene una de las tres traslocaciones cromosómicas características siguientes: t(8;14), t(2;8) o t(8;22), cada una de las cuales afecta al oncogén c-myc y a un gen de inmunoglobulina. Los linfomas linfoblásticos son habitualmente de células T y pueden contener una traslocación que afecta a un gen del receptor de las células T. Los LNH de células grandes se presentan con los fenotipos de células T, de células B y de células no –T no B; la t(2;5)(p23;q35) puede aparecer asociado a la expresión de CD30 (44).

3.3.1.2 Manifestaciones Clínicas. Los signos y síntomas están determinados por el lugar de afectación, la extensión y el tipo histológico. Las localizaciones primarias

mas frecuentes son el abdomen (31.4%), el mediastino (26%) y la región de la cabeza y cuello, comprendiendo el anillo de Waldeyer, los ganglios linfáticos cervicales o ambos (29%). Los ganglios linfáticos no cervicales son la localización primaria en el 6.5% de los casos, presentándose el resto en la piel, en la tiroides espacio epidural y hueso (7%) (46).

El LNH linfoblástico suele debutar como un tumor intratorácico, en general como una masa mediastínica, asociada con disnea, dolor torácico, disfagia, derrame pleural y síndrome de vena cava superior. Hasta el 80% de los pacientes presentan ganglios cervicales o axilares en el momento del diagnóstico y no es rara la afectación medular, ósea, testicular, cutánea primaria, y SNC (44,46).

El LCPNH debuta como un tumor abdominal en un 80% de los casos en los EEUU y los pacientes refieren dolor o distensión abdominal, obstrucción intestinal, cambios en el habito intestinal, hemorragia intestinal y, con menor frecuencia, perforación intestinal. También puede afectar el SNC, la médula ósea o los ganglios periféricos. En EEUU menos del 20% de los casos cursan con afectación medular frente al 70% de los casos en África Ecuatorial (44,46).

El LCG puede aparecer en muchas localizaciones tanto abdominales como mediastínicas, y extraganglionares como en piel, hueso, y partes blandas. A diferencia de lo que sucede en el LCPNH y en el LNH linfoblástico la afectación del sistema nervioso central es rara (46).

### 3.3.1.3 Diagnóstico

Los linfomas crecen a gran velocidad, sobre todo el LCPNH, es por eso que resulta esencial un diagnóstico y estadificación precoz, para ello se deben obtener

varias muestras mediante biopsias por punción o una cuña grande de la masa tumoral. El sistema de estadificación de St. Jude contempla la extensión del tumor que resulta esencial para diseñar el tratamiento. (Ver tabla 4) (44).

**Tabla 4. Sistema de estadificación de St Jude para el linfoma no Hodgkin infantil**

---

---

**Estadío I**

Tumor único (extraganglionar) o una sola región anatómica (ganglionar) salvo el mediastino o el abdomen.

---

**Estadío II**

Tumor único (extraganglionar) con afectación de ganglios regionales.

Dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.

Dos tumores únicos (extraganglionares) con o sin afectación de ganglios regionales en el mismo lado del diafragma.

Tumor primario del aparato digestivo, por lo general en el área ileocecal, asociado o no con afectación de ganglios mesentéricos, que se deben reseca de forma macroscópica (> 90%).

**Estadío III**

---

Dos tumores únicos (extraganglionares) a ambos lados del diafragma.

Dos o más regiones ganglionares por encima y por debajo del diafragma.

Cualquier tumor intratorácico primario (mediastinico, neural o tímico).

Cualquier forma de enfermedad intraabdominal extensa.

---

**Estadío IV**

---

Cualquiera de las anteriores con afectación inicial del sistema nervioso central y/o de la médula ósea en el momento del diagnóstico.

---

---

Tomado de: Gilchrist G. Linfoma. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004:1698-1702

#### 3.3.1.4 Pruebas Complementarias

Cambian en función de las regiones u órganos afectados. La hiperuricemia y otros rasgos del síndrome de lisis tumoral suelen complicar la presentación del LCPNH. Los niveles de lactato deshidrogenasa reflejan la carga tumoral y pueden aumentar en cualquier tipo de LNH. Un recuento celular normal no excluye el diagnóstico de afectación medular. La TC y la RM de tórax y abdomen aportan información muy importante sobre la extensión de la enfermedad, lo que evita la necesidad de la estadificación quirúrgica (45, 46).

#### 3.3.1.5 Tratamiento y Pronóstico

La resección quirúrgica de los tumores intrabdominales localizados suele ser previa al diagnóstico de LNH y se debe intentar siempre que sea posible. El tratamiento de elección es la quimioterapia con varios fármacos. El síndrome de lisis tumoral es una complicación frecuente tras el tratamiento inicial de la enfermedad diseminada, que amenaza la supervivencia del paciente. (44 -46).

A diferencia de lo que sucede en la enfermedad de Hodgkin, los pacientes que sobreviven a un LHN no suelen presentar segundos tumores malignos ni infertilidad a largo plazo (44, 46).

LNH en estadio precoz. A diferencia de la enfermedad de Hodgkin, se consideran una enfermedad diseminada desde el diagnóstico e incluso los pacientes con enfermedad localizada o reseçada en apariencia deben recibir quimioterapia. Los pacientes con un LNH estadio I/II de cualquier subtipo histológico deben recibir seis ciclos de tratamiento COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexate y prednisona) o tres ciclos de COPA (en la que se sustituye el metotrexate por doxorubicina), seguidos de seis meses de mercaptopurina y metotrexato o, en el

caso del LNH linfoblástico de linfocitos T, con un régimen similar al de la leucemia linfoblástica aguda. Estos protocolos permiten curar el 90% de los pacientes (47).

El tratamiento del LNH en estadios avanzados en estadíos III/IV dependen del subtipo histológico. El linfoma linfoblástico se trata con regimenes de quimioterapia intensivos que suelen durar dos años y que incorporan diversos fármacos administrados en ciclos o un régimen basado en los mismos fármacos empleados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo. La enfermedad del SNC se puede prevenir mediante irradiación craneal, quimioterapia intratecal y/o dosis elevadas de metrotexato. Las recaídas precoces se pueden prevenir con quimioterapia citoablativa seguido de trasplante de médula ósea autólogo cuando sea posible (45, 46).

El LCPNH se trata con regimenes de quimioterapia relativamente cortos (3- 6 meses), que incluye un alquilante (en general ciclofosfamiada) asociado con otros agentes con actividad sistemita (vincristina, prednisona, metrotexato, citarabina, etoposido y/o doxorubicina) y tratamiento intratecal, que consiguen tasas de supervivencia superiores al 90% de la enfermedad localizada y del 70 – 80% en la enfermedad diseminada. Cuando se producen recaídas, estas se ponen de manifiesto durante el primer año tras el diagnóstico, progresan con rapidez y son relativamente resistentes al tratamiento adicionales sobre todo en pacientes con enfermedad en estadio IV (46).

El LCG se trata con quimioterapia intensiva con varios fármacos, siguiendo pautas similares a las empleadas en el linfoma linfoblástico y que han conseguido tasas de curación del 50 – 70% en los tumores de estirpe T. en el caso de los LCG de estirpe B, los regimenes intensivos de corta duración similares a los descritos antes para el LCPNH consiguen supervivencias libres de enfermedad a los seis años hasta el 95% (46).

### 3.3.2 Enfermedad de Hodgkin

3.3.2.1 Epidemiología. La enfermedad de Hodgkin representa en Estado Unidos, un 5% de los cánceres en pacientes menores de 15 años y un 15% en personas de 15 – 19 años, con una proporción de incidencia entre la raza negra y la blanca de 1,6. En los países industrializados esta enfermedad muestra su máxima incidencia en adolescentes y adultos jóvenes mientras en los países en vía de desarrollo es más frecuente en niños pequeños. Se describen tres tipos: una forma infantil ( $\leq 14$  años), una de adultos jóvenes (15 – 34 años) y una de adultos ancianos (55 – 74 años). En el momento del diagnóstico los pacientes menores de 10 años con mayor frecuencia varones, pero en la adolescencia la incidencia es similar en ambos sexos. El antecedente de inmunodeficiencia previa, congénita o adquirida, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad de Hodgkin. Una predisposición genética a la exposición de un mismo agente etiológico podría justificar el riesgo mayor observado en los gemelos y familiares de primer grado de enfermos que puede ser 3-7 veces superior (48).

3.3.2.2 Etiopatogenia. La célula de Reed-Sternberg se considera típica de la enfermedad de Hodgkin y corresponde a una célula de gran tamaño (15 - 45 $\mu$ m de diámetro), con núcleos múltiples o multilobulados; sin embargo, se pueden observar células parecidas en la mononucleosis infecciosa, en el Linfoma no Hodgkin (LNH) y en otros trastornos. En este momento se acepta de forma general que las células de Reed Sternberg se originan a partir del centro germinal de los linfocitos B, se rodean de linfocitos de aspecto normal de células plasmáticas y de eosinófilos y varían según el tipo histológico. Otros rasgos que condicionan el tipo histológico son el grado de fibrosis y la presencia de bandas de colágeno, necrosis o células reticulares malignas (44).

Los cuatro tipos histológicos principales son el predominio linfocítico, la esclerosis nodular, la celularidad mixta y la depleción linfocítica. Más recientemente se ha conseguido describir otros subtipos histológicos con estudios de inmunohistoquímica, pero todavía no se sabe si tiene importancia pronóstica o terapéutica en los niños. En la actualidad la mayoría de los casos que antes eran clasificados como depleción linfocítica, se consideran linfoma no Hodgkin de grado alto. Además, la introducción de tratamientos curativos a determinado que esta clasificación en subtipos histológicos pierda por completo su utilidad pronóstica (44).

Parece que la enfermedad de Hodgkin se origina en el tejido linfoide y se disemina a los ganglios linfáticos adyacentes de forma relativamente ordenada. También se produce diseminación por vía hematógena con la consiguiente afectación hepática, esplénica, ósea, medular o cerebral y con la aparición de síntomas sistémicos. En el suero de los pacientes se ha observado niveles elevados de diversas citocinas y su producción en líneas celulares en cultivo o en tejido obtenido de la enfermedad de Hodgkin. Estas citocinas podrían ser responsables de los síntomas sistémicos, como la fiebre y la sudoración nocturna (interleucinas 1 y 2) y de la pérdida de peso (factor de necrosis tumoral TNF), además de influir sobre la proliferación de las células Reed Sternberg e inducir inmunosupresión (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ). (44).

3.3.2.3 Manifestaciones clínicas. El signo más frecuente son las adenopatías indoloras, firmes, a nivel cervical o supraclavicular. Con frecuencia existe una masa en la parte anterior del mediastino, que puede desaparecer con rapidez con el tratamiento. No es frecuente la hepatoesplenomegalia detectable desde el punto de vista clínico. Los síntomas sistémicos importantes para la estadificación de la enfermedad son la fiebre de causa no hallada, la pérdida de peso y la sudoración nocturna. Debido al deterioro de la inmunidad celular pueden producirse

infecciones tuberculosas o fúngicas concomitantes que predisponen al desarrollo de complicaciones durante el tratamiento con inmunosupresores (49).

3.3.2.4 Diagnóstico. En cualquier paciente con adenopatías persistentes sin causa aparente ni asociación con etiología infecciosa o inflamatoria evidente se debe realizar una radiografía de tórax para identificar posibles masas mediastínicas antes de realizar una biopsia ganglionar (50). Tras establecer el diagnóstico de la enfermedad de Hodking, se debe determinar la extensión de la enfermedad (estadificación), según los criterios de la clasificación de Ann Arbor (Ver tabla No. 5).

**Tabla No. 5. Clasificación en estadios de la Enfermedad de Hodking de Ann Arbor**

<b>ESTADIO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
Estadio I	Afectación de una única región ganglionar linfática o de un único órgano o localización extralinfática.
Estadio II	Afectación de dos o mas regiones ganglionares linfáticas al mismo lado diafragma; o afectación localizada de un órgano o región extralinfática al mismo lado del diafragma.
Estadio III	Afectación de regiones ganglionares linfáticas a ambos lados del diafragma, que pueden ir acompañadas de afectación localizada de un órgano o zona extralinfática o de afectación esplénica.
Estadio IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin aumento asociado del tamaño de los ganglios linfáticos.

Tomado de: Gilchrist G. Linfoma. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid:2004:1698-1702

Las pruebas de función hepática no son muy sensibles a la hora de determinar una posible afectación hepática, pero pueden condicionar el tratamiento y las complicaciones del mismo. La TC torácica define con mayor claridad la extensión de cualquier masa mediastínica presente e identifica la afectación de ganglios hiliares y del parénquima pulmonar, además, sirve para evaluar la extensión de la afectación del pericardio y de la pared torácica (50).

En todos los pacientes en estadio avanzado deben tomarse biopsias de médula ósea. Se debe considerar realizar una gammagrafía ósea y radiografías simples de las zonas afectadas para detectar la presencia de metástasis óseas en pacientes con dolor óseo, niveles elevados de fosfatasa alcalina o enfermedad extraganglionar identificada por otros procedimientos de estadificación (50).

3.3.2.4 Tratamiento. La radioterapia y la quimioterapia son efectivas en la enfermedad de Hodgkin, su objetivo es lograr la curación a la vez que se reduce al mínimo la toxicidad de tratamiento. En pacientes con enfermedad localizada (estadio I y IIA) que han completado su crecimiento, el tratamiento de elección puede ser la radioterapia en campos estandar en dosis de 3500 a 4406cGY. Sin embargo, hasta el 15% de estos enfermos sufrirán recidivas y precisarán poliquimioterapia. La poliquimioterapia con mostaza nitrogenada, vicristina, procarbazona y prednisona, o con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina puede lograr largos períodos sin manifestaciones de enfermedad en los pacientes con enfermedad avanzada. El uso de tratamiento alternante sin resistencia cruzada combinado con radioterapia en dosis bajas (2000 – 2500 cGY) ha logrado tasas de curación del 70 – 90% en niños con enfermedad avanzada (44, 51).

3.3.2.6 Pronóstico. Más del 90% logran una remisión completa inicial. La probabilidad de una remisión completa prolongada o de una curación esta relacionada con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes en estadio I y II se curan, así como entre el 75 y 90% de los pacientes en estadio III tratados con quimioterapia combinada con radioterapia y el 60 – 85% de los pacientes en estadio IV tratados con quimioterapia con o sin radioterapia (51).

La neoplasia maligna secundaria más frecuente es la leucemia mieloide aguda que varia entre el 1.2 y 13 % a los 10 años, y la mayoría de los casos se diagnostican entre 5 y 10 años después del tratamiento (51).

### **3.4 HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS**

Conocida antiguamente como histiocitosis X, constituye una proliferación de las células de Langerhans (CL), que son unas células presentadoras de antígenos localizadas normalmente en la piel y también en las mucosas, los ganglios linfáticos, el timo y el bazo (52) Esta proliferación es posiblemente secundaria a defectos de la inmunoregulación (53).

3.4.1 Epidemiología. La incidencia de histiocitosis de células de Langerhans (HCL) en niños, donde ocurren más del 80% de casos, es de 1/200000 casos al año.(52-54) La edad promedio de diagnóstico es de 1.8 años con un rango entre 0.1 y 14.6 años. Los varones se afectan con mayor frecuencia (4:1) entre las formas limitadas, mientras que no hay predominio sexual en las generalizadas. Se ha demostrado una asociación inesperadamente alta de HCL con neoplasias, sobre

todo leucemias agudas, las cuales pueden preceder, diagnosticarse de forma concomitante o posterior a la HCL. (53)

3.4.2 Etiopatogenia. Es desconocida, se cree que existe una base genética por su mayor frecuencia en gemelos, la existencia de agrupaciones familiares de casos, la asociación con otras neoplasias y la mayor frecuencia de inestabilidad cromosómica en los pacientes con HCL (si bien no se ha demostrado ninguna lesión cromosómica específica). Se ha investigado el papel de adenovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes tipo VI y parvovirus, ya sea como agente directo o como resultado de la respuesta inmunológica frente la infección, sin resultados concluyentes (52, 53, 55)

Tampoco se sabe con certeza si es un proceso reactivo o neoplásico, aunque el hecho de que en la mayoría de los casos de HCL se haya demostrado que la proliferación de CL es clonal iría a favor de malignidad, hecho reconocido como tal en la clasificación de la OMS de las neoplasias de histiocitos y células dendríticas (52,56). Por el contrario, el espectro clínico tan variado de estas histiocitosis, con casos de regresión espontánea de las lesiones, indicaría que se trata de un proceso reactivo. Es posible que cambios en genes reguladores predispongan a un control inadecuado de la respuesta inmunológica que lleve a una proliferación, clonal o no, de células de Langerhans o a alteraciones de sus mecanismos de apoptosis. Dicha proliferación estaría potenciada por la producción de citocinas (IL-1, IL-4, IL-8, GM-CSF y TNF- $\alpha$ , entre otras) (52)

3.4.3 Anatomía Patológica. La lesión básica consiste en un granuloma constituido por células de Langerhans, junto a una cantidad variable de monocitos, linfocitos y eosinófilos. Estas células tienen un citoplasma claro ligeramente eosinófilo y un núcleo con una hendidura central que recuerda la imagen de un grano de café.

Poseen una serie de marcadores que permiten identificarlas de forma precisa, de los que los dos más importantes son la expresión en su superficie del antígeno CD1a (que no se observa en otras células de origen histiocítico) y la presencia a nivel ultraestructural en su citoplasma de los cuerpos de Langerhans, llamados también gránulos de Birbæk o cuerpos «en raqueta», cuyo origen y función se desconocen. Otro marcador es la subunidad beta de la proteína S-100, a la que en la actualidad se concede menos valor diagnóstico que al antígeno CD1a (52)

3.4.4 Clínica. La forma clásica de esta histiocitosis consiste en afección ósea (80%) en forma de lesiones osteolíticas, en general sin reacción perióstica, únicas o múltiples (lo que anteriormente constituía el granuloma eosinófilo), localizadas con preferencia en cráneo, mandíbula, costillas, pelvis y porción proximal de los huesos largos. Inicialmente asintomáticas, pero después se tornan dolorosas y con tumefacciones de las partes blandas adyacentes (52, 53). La piel se afecta en más de la mitad de los casos, sobre todo en las formas diseminadas (52, 53, 57). La afección del SNC puede ser localizada en la región del hipotálamo-hipófisis, con lesión asociada de la silla turca o sin ella, generando diabetes insípida o afección cerebral o cerebelosa difusa, con déficit neurológico progresivo (52, 53).

#### 3.4.5 Diagnóstico.

Consiste en la observación de las células de Langerhans en la biopsia y en el estudio citológico de las lesiones. Según los criterios de la Histiocyte Society, para considerar a una célula como de Langerhans basta demostrar, junto a la morfología característica, la presencia de CD1a en su superficie y proteína S-100

positiva o de gránulos de Birbeck en su citoplasma mediante microscopia electrónica. (52, 55, 57).

#### 3.4.6 Pronóstico

El pronóstico es variable, está dado principalmente por la edad, número de órganos comprometidos (peor si es mayor de 4) y el grado de disfunción orgánica. Según lo anterior se clasifican en, de bajo riesgo: Pacientes mayores de 2 años sin disfunción grave de órganos. De riesgo intermedio: Pacientes menores de 2 años sin disfunción grave de órganos. De alto riesgo: Cualquier edad con disfunción grave de órganos (52, 53).

El pronóstico de supervivencia a 10 y 20 años es de 88% y 77% respectivamente, teniendo supervivencia libre de enfermedad en un 30% a los 15 años (53).

#### 3.4.7 Tratamiento

La enfermedad localizada suele afectar al hueso, la piel o el ganglio linfático. Las lesiones óseas pueden tratarse con radioterapia a bajas dosis, glucocorticoides intralesionales o biopsia excisional. Si no hay riesgo de deformidad o de fracturas puede optarse por una conducta expectante, ya que a veces ocurre resolución espontánea. Las lesiones cutáneas también pueden resolverse espontáneamente o con tratamiento local con fotoquimioterapia (PUVA) o mostaza nitrogenada. El tratamiento de la enfermedad diseminada consiste en quimioterapia, con alcaloides de la vinca (vinblastina), antimetabolitos (metotrexato) o etopósido, aislados o en combinación y asociados a glucocorticoides o no. La tasa de

respuestas oscila alrededor del 60-70%, aunque pueden observarse recaídas en el 20-40% de casos (52, 57)

### 3.5 NEOPLASIAS GONADALES Y DE CÉLULAS GERMINALES

#### 3.5.1 Epidemiología

Los tumores malignos de células germinales (TCG) y los tumores gonadales tienen una incidencia de 12 casos por millón de personas menores de 20 años. La mayoría de los tumores malignos de las gónadas en niños es TCG. La incidencia varía según la edad y el sexo. Los tumores sacrocoxigeos afectan más a los lactantes del sexo femenino. Los TCG testiculares suelen aparecer antes de los 4 años de edad y después de la pubertad, y afectan mucho más a pacientes de raza blanca que a los de raza negra, a diferencia de los ováricos que predominan ligeramente en niñas negras. El riesgo de carcinoma testicular aumenta en los testículos no descendidos (58).

#### 3.5.2 Etiopatogenia

Los TCG y los tumores no de TCG (TNCG) se originan a partir de células germinales primordiales y del epitelio celómico, respectivamente. Los TCG pueden contener elementos benignos y malignos en distintas áreas del tumor, por lo que se deben obtener varias muestras del mismo para llegar a un diagnóstico correcto. A nivel histológico, existen muchos tipos distintos de TCG, como los teratomas

(maduros e inmaduros), el tumor del seno endodérmico y el carcinoma embrionario. Entre los TNCG del ovario se incluyen los tumores epiteliales (micinosos y serosos) y los tumores de los cordones sexuales/estroma (de células de Leydig, de células de Sertoli) (58).

### 3.5.3 Manifestaciones Clínicas

La clínica de las neoplasias de células germinales depende de la localización. Los TCG extragonadales se localizan en la línea media a nivel de la región supraselar, pineal, del cuello, del mediastino, del retroperitoneo y en la zona sacrococcigea. Los síntomas dependen del efecto de la masa, pero los TCG intracraneales suelen producir defectos en la adenohipofisis o en la neurohipofisis (59).

En los tumores del seno endodérmico, el nivel de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) está elevado, mientras que en los teratomas este aumento puede ser mínimo. La elevación de la subunidad  $\beta$  de la gonadotropina corionica humana ( $\beta$ -hCG) se observa en el coriocarcinoma y en el germinoma. La lactato deshidrogenasa (LDH) es un marcador inespecífico, aunque a veces resulta valioso (59).

3.5.4 El diagnóstico empieza con la exploración clínica y las pruebas radiológicas, que debe incluir una radiografía simple del tórax y una ecografía abdominal. La TC y la RM pueden definir aun mejor el tumor primario. Si se sospecha la presencia de un tumor maligno de células germinales, se debe realizar una estadificación prequirúrgica con TC torácica y gammagrafía ósea (58).

El gonadoblastoma suele afectar a pacientes con disgenesia gonadal y un cromosoma Y. Para su diagnóstico se debe realizar una ecografía o TC de las gónadas. La resección del tumor suele ser curativa (58).

Los teratomas, no se asocia con elevación de ningún marcador, salvo en las formas malignas. La localización más frecuente es la región sacrococcigea, se presentan más en lactantes y se diagnostican intrauterino o en el momento del parto, con predominio en niñas. La incidencia oscila entre menos del 10% en pacientes menores de 2 meses y más del 50% en los pacientes mayores de 4 meses (58).

Los germinomas pueden localizarse a nivel intracraneal, en el mediastino y en las gonadas. A nivel de ovario se denominan disgerminomas y en el testículo se llaman seminomas. No se asocian con aumento de ningún marcador a pesar de ser malignos. El tumor del seno endodérmico o tumor del saco vitelino y el coriocarcinoma son de apariencia histológica muy maligna y ambos se pueden localizar a nivel gonadal o extragonadal (58).

### 3.5.5 Tratamiento

Esta indicada la resección completa del tumor a excepción de los tumores del sistema nervioso central. Los tumores testiculares se tratan por vía inginal. Si no se consigue una resección completa se debe realizar quimioterapia prequirúrgica y realizar cirugía de revisión posterior (58).

### 3.5.6 Pronóstico

La tasa global de curación de los TCG en niños supera el 80% y la histología o la localización tienen poca importancia en el pronóstico, aunque este es algo peor para los TCG extragonadales que no se resecan (58).

### 3.6 TUMOR DE WILMS

El tumor de wilms o nefroblastoma; es de tipo embrionario complejo mixto compuesto por tres elementos: blastema, epitelio y estroma. Descrito, como una masa intrarrenal sólida o quística, la cual desplaza el sistema colector y se extiende en un 40% de los casos entre la vena cava renal y en menor proporción entre el uréter y la vejiga (60).

La incidencia aproximada es de 8 casos por millón de niños menores de 15 años. Suele afectar a niños entre los 2 – 5 aunque también se han publicado algunos casos de neonatos y adolescentes, comprometiendo los riñones de manera unilateral o bilateral con incidencia de 7% (61).

De 1975 - 1995 la incidencia anual del tumor de wilms en los estados unidos fue de 7.6 casos por millón en niños menores de 15 años. Representando el 6% de los cánceres en los niños, estimando la incidencia total en 500 casos por año, ligeramente más alta para las poblaciones negras pero sustancialmente baja en los asiáticos, menos frecuente en el género masculino con una proporción 0.92:1.00 para aquéllos con la enfermedad unilateral y 0.60:1.00 para aquéllos con enfermedad bilateral. El tumor se presenta a una edad más temprana en hombres, con edad media para el diagnóstico en enfermedad unilateral de 41.5 meses

comparada a 46.9 meses en mujeres y para la enfermedad es bilateral la edad media de diagnóstico es 29.5 meses para hombres y 32.6 meses para mujeres (60)

En Chile Campbell M y cols. Realizaron un estudio con el objetivo de describir las características clínicas de niños con tumor abdominal, incluyendo 50 pacientes tratados en el Hospital Roberto del Río entre diciembre 1988 y abril de 1999. Encontrando que 52% eran varones, 46% con edad 1 a 5 años, el motivo de consulta fue dolor (40%) y hallazgo de tumor (32%). La ecografía abdominal en 44 pacientes reveló tumor sólido 36, sólido/quístico 6 e infiltración de asas en 2. La cirugía realizada fue resección total 28, parcial 5 y biopsia 17. Los diagnósticos fueron tumor de Wilms 19, linfoma tipo Burkitt 14, tumores germinales 7, neuroblastoma 6, hepatoblastoma 2, sarcoma de partes blandas 1, adenocarcinoma suprarrenal 1. Los tumores más frecuentes en menores de 5 años son el Tumor de Wilms y neuroblastoma, y en mayores de 5 años los Tumores de células germinales. Concluyendo, que de los tumores abdominal el más frecuente fue el tumor de Wilms, existiendo distintas frecuencias según edad y sexo (62).

Respecto a la genética. Knudson y Strong propusieron en 1970 que el tumor de Wilms se desarrolla como consecuencia de dos eventos mutacionales precigótico o poscigótico, si el primer evento es precigótico el tumor es potencialmente hereditario y afecta a individuos que están en riesgo de desarrollar múltiples tumores porque todas las células están afectadas. El poscigótico ocurre solo en una célula específica y esta predispone a los pacientes al desarrollo del tumor (63).

El 1-2% de los pacientes refieren antecedentes familiares. La predisposición familiar a padecer esta neoplasia se hereda de forma autosómica dominante. Los casos familiares suelen ser más jóvenes al diagnóstico y presentan con mayor frecuencia enfermedad bilateral, aunque estas características no se cumplen en todas las familias (63).

El segundo evento hace referencia a la inactivación del segundo alelo del gen supresor de tumores, se ha aislado un gen del tumor de Wilms localizado en 11p13, WT1. El WT1 codifica un factor fundamental para el desarrollo normal del riñón. Apenas un 20% de los tumores de wilms presenta mutaciones en WT1 y la mayoría de ellas son específicas para el tumor. Los pacientes con tumor de wilms y trastornos congénitos asociados suelen presentar mutaciones de WT1 en la línea germinal. La predisposición familiar a padecer un tumor de wilms no se suele asociar con alteraciones de WT1; en este gen se han localizado genes de predisposición familiar en 19q13 y 17q.(60,·63).

En algunos niños el tumor ocurre como parte de diversos síndromes, anomalías congénitas y aberraciones cromosómicas. Como el síndrome de WAGR, que incluye aniridia, malformaciones genitourinarias y retardo mental, resulta de una deleción del brazo del cromosómico 11p13, en el que se localiza tanto el gen del tumor de Wilms WT1 como el gen de la aniridia, PAX6. Los niños con Síndrome de Denys Drash cursan con pseudohermafroditismo masculino, enfermedad renal degenerativa (glomerulonefritis o síndrome nefrótico y un riesgo mas elevado de tumor de wilms, estos pacientes tienen una mutación puntual en el gen WT1 (64).

La hemihipertrofia puede ocurrir como una anormalidad del mismo lado o como un componente del síndrome de Beckwith Wiedemann (BWS), el cual incluye

macroglosia, onfalocele y visceromegalia y el riesgo de sufrir un tumor de wilms es del 3- 5%. Los pacientes con este síndrome tienen una serie de alteraciones en el 11p15 y se ha sugerido la existencia de un segundo gen del tumor de wilms, WT2, a este nivel (64).

A nivel histológico se distinguen dos grandes grupos de tumores: favorables y desfavorables. El tipo favorable es la forma convencional y suele tener buen pronóstico. Se caracteriza por estroma, blastema y epitelio sin ectopia ni anaplasia. Se ha observado que la existencia de pequeños focos sarcomatosos en un tumor de aspecto favorable no influye de forma adversa en el pronóstico. El subtipo desfavorable se caracteriza por un gran aumento de tamaño de los núcleos, con hiperchromacia de los mismos y figuras de mitosis multipolares. Las áreas de anaplasia pueden ser focales o difusas y predicen una probabilidad mas elevada de recaída y muerte por el tumor. (60)

En estudios recientes se ha demostrado una correlación entre el contenido de ADN de las células del tumor de wilms, el subtipo histológico y el resultado del tratamiento. Las líneas germinales de los tumores primarios y de sus metástasis suelen ser diploides o de baja aneuploidía (hiperdiploides). El contenido hiperdiploide es más característico de las formas anaplásicas (desfavorables) y suele asociarse con enormes traslocaciones complejas. Estos casos responden mal a la quimioterapia.(61)

La edad media para el diagnóstico de 3.5 años. La manifestación más común es la presencia de una masa abdominal, dolorosa en un 30-40% de los casos (60). Las masas renales de este tipo suelen ser lisas y firmes y a veces atraviesan la línea media. En 12 a 25% los pacientes consultan por dolor, vómito y hematuria y en

menor número de casos, por hipertensión que puede deberse a isquemia renal. En algunos pacientes se produce aumento rápido del perímetro abdominal y anemia como consecuencia de hemorragia dentro del parénquima renal o la pelvis (64).

Para el diagnóstico, se debe realizar una exploración física completa seguida de hemograma, pruebas de función hepática y renal y determinación de marcadores tumorales específicos secretados por el posible tumor. Las pruebas radiológicas deben incluir una radiografía simple de abdomen, ecografía y TC y/o RM. La tomografía computarizada (TC) permite confirmar el origen intrarrenal de la masa y también aporta información sobre la extensión del tumor, la posible afectación de la vena cava inferior y la integridad del riñón contralateral. Los tumores captan ligeramente contraste y el estudio con contraste sirve para valorar la funcionalidad del riñón no afectado en caso de necesitarse una nefrectomía. La resonancia magnética (RM) es útil para determinar la extensión del tumor. La ecografía también contribuye a identificar la masa y valorar la integridad de la vena cava inferior. En ocasiones se debe solicitar una angiografía para planificar la cirugía. Deben realizarse gammagrafías óseas en caso de sarcoma de células claras renales y RM o TC cerebral en los tumores rabdoideos malignos.(63)

El sistema de estadificación que se usa fue desarrollado por el Nacional Wilms Tumor Study Group donde el tumor de wilms en estadio I se limita al riñón se puede resear por completo con su superficie capsular intacta. El estadio II también esta limitada al riñón pero la capsula esta penetrada o existe tumor en el tejido blando perirrenal. En el estadio III existe una extensión residual posquirúrgica no hematogena, limitada al abdomen, que puede afectar al lecho perirrenal, los ganglios linfáticos de drenaje o tejido circundante u órganos por contigüidad. El estadio IV se caracteriza por la presencia de metástasis

hematógica que suelen afectar a los pulmones y a veces al hígado, cerebro y hueso. El estadio V se define como afectación renal bilateral (64).

Para el tratamiento el tumor debe resecarse mediante cirugía, previa determinación de la permeabilidad de la vena cava inferior; si no es permeable se deberá administrar quimioterapia prequirúrgica. En la cirugía se debe valorar el riñón contralateral, explorar el hígado para descartar metástasis y los ganglios linfático retroperitoneales (64).

La mayoría de los centros siguen las pautas de quimioterapia del Nacional Wilms Tumor Study Group. En los tumores de histología favorable en estadios I y II se administran vincristina y dactinomicina; en los de estadio III (con histología favorable), se administra vincristina, dactinomicina y doxorubicina y se complementa con radioterapia sobre el lecho tumoral. Los tumores en estadio IV de histología favorable se tratan con vincristina, dactinomicina y doxorubicina y se administra radioterapia en los focos conocidos de tumor en particular en los pulmones. Si el hígado está afectado, se puede plantear la resección quirúrgica como alternativa a la radioterapia. En tumores resistentes que no responden al tratamiento con quimioterapia y radioterapia o que recidivan, se puede plantear la resección quirúrgica o quimioterapia alternativa (65).

Los tumores con histología desfavorable, se tratan con vincristina, dactinomicina, doxorubicina y ciclofosfamida. Este tratamiento es más agresivo y suele incorporar radioterapia sobre el lecho tumoral y sobre las metástasis conocidas. El sarcoma del hueso de células claras a respondido a la combinación de

cisplatino,doxorubicina y radioterapia, aunque se puede plantear tratamiento complementario con ciclofosfamida o ifosfamida.(67)

Tumor de wilms inoperable. Se administra quimioterapia, el diagnóstico se realiza en estos casos mediante biopsia percutánea. La elección de la quimioterapia depende de criterios histológicos; en los tipos favorables, se usa vincristina y dactinomicina y doxorubicina para los estadios III y IV mientras que en los de histología desfavorable se usa vincristina, dactinomicina, doxorubicina, ciclofosfamida. Con este tratamiento se consigue reducir el tamaño tumoral en la mayoría de los casos. El pronóstico de los tumores inoperables tratados con quimioterapia, cirugía y, en caso necesario, radioterapia, suele ser favorable, con tasas de supervivencia superiores al 50%.(66)

Los principales factores pronósticos son el tamaño del tumor, el estadio y la histología, el pronóstico empeora en los tumores grandes (>500gr), de estadios avanzados (III y IV) y de tipo histológico desfavorable. En cualquier caso, el tumor de wilms representa el paradigma del éxito del tratamiento la supervivencia en la mayoría de los niños es de 60% aunque en los estadios I y II es del 88 -98% (67).

### 3.7 Neoplasias óseas

Los tumores óseos primitivos son aquellos que se originan primariamente en el hueso, siendo los más comunes el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, que constituyen aproximadamente el 2% de todas las malignidades en la niñez y son el

segundo grupo de tumores sólidos más frecuentes en los adolescente y adultos jóvenes. (68)

### 3.7.1 Osteosarcoma

El osteosarcoma es un tumor maligno primario, que se presenta en el hueso, derivado de las células mesenquimales formadoras de hueso primitivo, caracterizado por la producción de osteoide o de hueso inmaduro, proliferando como células malignas. Aunque son raros en la niñez, los tumores primarios de hueso son el sexto grupo más común de las neoplasias malignas en niños, adolescentes y adultos jóvenes, conformando la tercera neoplasia más frecuente, sólo excedido en los niños por las leucemias y los linfomas. (68)

La lesión ocurre frecuentemente en la segunda década de la vida (68), o como una complicación de la enfermedad de Paget en los adultos. De etiología desconocida, el osteosarcoma muestra estrecha asociación con exposiciones previas a radiaciones ionizantes implicado en aproximadamente 3% de los casos, incluso cuando la irradiación terapéutica ha sido usada,(68, 69). Además puede ser secundario a otros tumores primarios como el retinoblastoma, el sarcoma de Ewing, entre otros cánceres en la niñez con riesgo absoluto de desarrollar el osteosarcoma más tarde de 0.1-0.5%. (70)

Se correlaciona con el crecimiento lineal de los huesos, teniendo en cuenta que el pico de la incidencia ocurre entre los 15 a 19 años de edad, en pacientes con mayor talla respecto al promedio y ubicado mas comúnmente en las metáfisis. Localizado en el 60 – 80% en la proximidad de la rodilla (parte distal del fémur o proximal de la tibia y peroné) (70), seguido por el húmero, pelvis, mandíbula, peroné, y costillas en el orden descendente de frecuencia (68).

Las manifestaciones clínicas son dolor persistente sobre el área, con o sin una masa de tejido blando asociado, inflamación alrededor de la articulación, calor local, limitación de la movilidad en articulaciones vecinas y otros signos sistémicos como caquecisia, linfadenopatía y anemia si se presenta metástasis (70)

Demográficamente; la edad máxima es 12-24 años, durante y después del pico de crecimiento juvenil, la menor cresta de 50-80 años, es más común en hombres que en mujeres, aunque en los adultos mayores se ve igualmente afectado el género femenino que el masculino, y no hay ninguna diferencia racial en la incidencia de osteosarcoma (68).

Genéticamente la incidencia aumenta en los gemelos idénticos, con mayor riesgo en pacientes curados de retinoblastoma familiar. Esta asociado con la pérdida de ambos alelos 13q14 y con la pérdida de heterocigotidad y mutación del p53 gen supresor del tumor en el cromosoma 17p donde puede encontrarse el osteosarcoma esporádico. Geográficamente es más común en los climas templados, sin asociación al factor socio-económico (71).

Respecto a los estudios epidemiológicos del osteosarcoma se conocen los datos de Eslovenia, donde Kuhelj y cols, realizaron un informe retrospectivo en 74 niños con edades entre los 5 y los 18 años entre 1968 y 1997 con el objetivo de revisar los niños con osteosarcoma tratados en Eslovenia y para evaluar la reciente clasificación según el estudio clínico y de imágenes. Fueron divididos en dos grupos y se aplicó la siguiente clasificación: Estadio I: O.S. limitado solo a hueso, Estadio II: O.S. que invade solo una articulación u otro hueso sin tejido blando, Estadio III: O.S. invade tejido blando, Estadio IV: O.S. con metástasis distante. Todos los pacientes tenían histología positiva para osteosarcoma., encontraron elevados los niveles de fosfatasa alcalina serica en 20 de 65 pacientes y de lactato deshidrogenada 9 pacientes. Sus resultados posterior a la

exclusión de 16 pacientes fue del 48% respecto a la sobrevida. No encontraron diferencia de la sobrevida según el sexo, sitio de tumor primario subtipo histológico. La sobrevida fue buena para los estadios de enfermedad I y II en tanto, fue significativamente mala para el estadio III y IV  $p \leq 0.0003$ . Con la introducción de la quimioterapia la sobrevida cambio significativamente  $p \leq 0.0021$ , sin embargo no presentaron diferencia entre los pacientes que recibieron quimioterapia ayudante o neoyudante o entre quienes recibieron quimioterapia intrararterial o quimioterapia intravenosa. Tampoco se encontraron diferencias significativas ( $p \leq 0.1027$ ) a pesar que fue mejor la sobrevida entre los pacientes con cirugía conservativa y cirugía abrasiva.(72).

Se estima que los tumores del hueso malignos ocurren en los Estados Unidos en una proporción anual de aproximadamente 400 nuevos casos, siendo el tumor más común de hueso en un 31%, mas frecuente en el género masculino, con mayor incidencia en niños afroamericanos comparada con niños caucásicos (73).

Candebat y cols, realizaron un estudio de tipo descriptivo longitudinal en 18 niños ingresados al Servicio de Oncohematología del Hospital Infantil Norte Docente "Juan de la Cruz Martinez Maceira" de Santiago de Cuba desde 1982 – 1996, por presentar tumores óseos primitivos de diferentes tipos. Encontrando predominio en el sexo femenino del 91.7% del total. Según el tipo de tumor prevalecieron el osteosarcoma y el tumor de Ewing, con preponderancia del primero en el grupo de 11- 14 años y del Segundo en los menores de 10 años. La localización mas frecuente fue el fémur en la metáfisis distal y fundamentalmente por el osteosarcoma (55.6%), y el tumor de Ewing (75.0%) seguido por la pelvis (11.0%) y al interrelacionar la localización con el tipo de tumor, se encontró que el fémur es la ubicación mas frecuente en el osteosarcoma y el tumor de Ewing (55,6 % y 75,0 respectivamente). En cuanto al estado actual del grupo a estudio el osteosarcoma y el tumor de Ewing fueron los hallazgos más comunes en los

fallecidos. La terapéutica empleada consistió en radioterapia y quimioterapia combinada (55.6%) seguida de amputaciones más quimioterapia y radioterapia aisladas aunque los tratamientos no combinados ofrecieron resultados menos satisfactorios a los combinados (70).

En el estudio realizado por brazo pediátrico del grupo cooperativo venezolano para el estudio de los tumores óseos (G:C:V:E:T:O) entre octubre de 1995 – Diciembre de 1999 en Venezuela, incluyó 39 pacientes con edades menores de 20 años con el objetivo de determinar si la quimioterapia previa y posterior a la cirugía definitiva del tumor primario, mejora la sobrevida global o libre de evento en los pacientes con osteosarcoma no metastásico de las extremidades o de los huesos que puedan ser resecados. El grupo a estudio recibía el esquema de quimioterapia de Ifosdamida (IFOS)/ Mesna 1800 mgr/m<sup>2</sup>/día/5 días, Doxorubicina (DOXO) 25mgr/m<sup>2</sup>/día/3 días asociado a ICRF 187 (desraxozane) 250 mgr/m<sup>2</sup>/día 3 días, Cisdiaminodicloroplatino (CDP) 40 mgr/m<sup>2</sup>/día/3 días. De ellos, 64.10% eran varones, tenían edades entre los 10 y 15 años con una edad mínima de 6 años y una máxima de 20 años, con un promedio de 12.53 años. Presentaban dolor e incapacidad funcional. El sitio de localización mas frecuente fue el fémur 48.7% seguido por tibia 23.07% y húmero 20.51%. 14 pacientes presentaron enfermedad metastásica al ingreso. Las alteraciones de laboratorio mas relevantes fueron: la velocidad de sedimentación glomerular (VSG), niveles séricos de Fosfatasa Alcalina (FA) y Deshidrogenada Láctica (LDH). Los estudios imagenológicos del hueso comprometido fueron positivos en todos los casos orientando el diagnóstico clínico en el 100% de los casos. La cirugía definitiva fue realizada en el 61.76% de los casos: injerto óseo en 11 pacientes, desarticulación en 8 pacientes, resección tumoral en 1 paciente, amputación en 1 paciente, endoprotesis en 1 paciente. Cinco pacientes murieron en el tiempo de seguimiento por mielotoxicidad e infecciones severas. En este grupo la sobrevida global (SG)

fue 83% a 60 meses de observación; y al comparar la SG de los pacientes sin enfermedad metastásica (95%) con enfermedad metastásica (88.2%) se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ). El análisis demostró validez para los datos pronósticos de volumen tumoral, niveles séricos de fosfatasa alcalina y porcentaje de necrosis tumoral. Confirmaron la validez de los estudios de imagenología y laboratorio para el diagnóstico clínico de osteosarcoma, al igual que demostraron la efectividad del uso de IFOF/MSN&DOXO7CDDP en el tratamiento del osteosarcoma (69).

El diagnóstico de Osteosarcoma está basado en los criterios histopatológicos y se correlaciona con la apariencia radiológica confirmatoria. El diagnóstico histológico del Osteosarcoma depende de material osteoide asociado con estroma celular anaplástico. Las tres categorías convencionales del Osteosarcoma han sido definidas por Dahlin y Coventry y Dahlin and Unni según la diferenciación de las células del tumor, en osteosarcoma osteoblástico, osteosarcoma condroblástico y osteosarcoma fibroblástico. El Osteosarcoma telangiectásico es una variante inusual (aproximadamente 3% de todos los osteosarcomas) que característicamente la apariencia radiográfica es quística e histológicamente muestran espacios dilatados llenos de sangre y tejido necrótico (68).

En los hallazgos radiográficos las laminas planas del hueso comprometido usualmente revela destrucción del patrón trabecular normal con márgenes indiferenciados y sin respuesta ósea endostal con neoformación de hueso, elevación de la corteza y formación del triángulo de Codman. Externamente, una masa de tejido blando es frecuentemente observada cuando el tumor erosiona de la cavidad medular a través de la corteza y el tejido adyacente (69).

Los estudios especiales como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) del tumor primario son esenciales para la planificación de la cirugía definitiva. Ambos permiten establecer la extensión tumoral local intraosea y las masas musculares adyacentes. La gammagrafía se considera indispensable, no solo para determinar la extensión del tumor sino también para demostrar la presencia de enfermedad en salto en el hueso comprometido y/o compromiso de otros huesos (69)

Las características radiográficas, acompañadas de la información clínica y la localización del tumor permite la predicción del diagnóstico histológico en más de las dos terceras partes de los casos de Osteosarcoma (68)

Enneking et al. de la Universidad de Florida establecieron un sistema de estadios basado en una revisión retrospectiva de casos de tumores malignos primarios de hueso tratados por resección quirúrgica primaria, este sistema categorizó los tumores malignos no metastásicos de hueso por grados: bajo grado (estadio I) o alto grado (estadio II) y además lo subdividió por localización y extensión anatómica: intracompartimental (A) o extracompartimental (B), el estatus compartimental está determinado si el tumor se extiende a través de la corteza del hueso. Los pacientes que presentan metástasis distantes son caracterizados como estadio III. Aunque ninguna de las clasificaciones ha sido sometida a un estudio de validación. Entre estas se encuentra la mencionada por la American Joint en la cual el estadio III no es definido que es esencialmente la misma de Musculoskeletal tumor society system (68).

El diagnóstico diferencial dependerá principalmente de la edad del paciente: de los 0-5 años: el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing; de los 10-20 años: el osteosarcoma, quistes del hueso, y condroblastoma (68).

El pronóstico depende de las características clínicas, como el sitio primario y la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con peor pronóstico cuando el tumor está ubicado en el esqueleto axial y también cuando se presenta enfermedad macrometastásica visible (15 – 20%) (68).

El tamaño del tumor, en la prequimioterapia para tumores pequeños menores de 5cm está asociado con pronóstico favorable contrario a tumores mayores de 15cm. Características adicionales de los pacientes como la edad en niños menores de 10 años donde el pronóstico es pobre comparado con los pacientes mayores de 20 años, además de tener mejor pronóstico el género femenino (68).

Teniendo en cuenta que el osteosarcoma es un tumor de alta malignidad, muy bien vascularizado y que los estudios que involucran la angiogénesis son escasos Mikulié D, y cols (74), realizaron un estudio retrospectivo inmunohistoquímico de 1998 - 2002 con el objetivo de investigar el pronóstico significativo de la angiogénesis en el osteosarcoma, en 39 pacientes con osteosarcoma no metastásico, cuyas biopsias fueron procesadas usando factor anti Von Willebrand y contaron de manera ciega sin conocimiento del curso clínico del paciente, los anticuerpos y los microvasos a 400x sobre 3 campos microscópicos. La densidad microvasal fue correlacionada con el total de la enfermedad y la supervivencia por el método de Kaplan meier y Long Rank, considerando significativos valores  $p < 0.05$ . La correlación de las variables clínico patológicas y el grado de angiogénesis fue evaluado usando el test de  $X^2$ . La

relación del total de la sobrevida y la enfermedad entre pacientes con alta cantidad de microvasos (>32.3 vasos/campo) y bajo ( $\leq$ 32.3 vasos/campo) según el método de long Rank fue de 79% en el grupo con baja densidad microvasal y de 46% en el grupo con alta densidad microvasal. Igualmente la tasa de metástasis fue alta en pacientes con mayor conteo de microvasal  $p=0.042$ . Estos hallazgos sugieren que la angiogenesis cuantificado por la densidad microvasal es predictivo de metástasis y de pobre pronóstico en el osteosarcoma.

El manejo esta dirigido a quimioterapia y cirugía con el objetivo de salvar el miembro comprometido de ser posible. Para el tratamiento primario son frecuentemente usadas dos modalidades, la cirugía y la quimioterapia (73).

Para estimar el pronóstico a largo plazo de pacientes con osteosarcoma de la extremidad tratados en el Instituto Ortopedico Rizolli de Italia con quimioterapia neoadyudante y observado a lo largo de 10 años, fueron incluidos pacientes con osteosarcoma no metastasico en las extremidades que fueron tratados prequirurgicamente con altas dosis de metotrexate , cisplatino y doxorubicina, postoperatoriamente recibieron los mismos tres medicamentos usados antes de la cirugía y quienes tenían pobre respuesta (menos del 90 % de necrosis tumoral ) recibieron ifosfamida y etoposido adicionalmente. De estos 164 pacientes 136 recibieron cirugía para salvar el miembro y buena respuesta histológica en 117 pacientes (71%). 101 pacientes (61%) estaban libres de enfermedad, 61 recayeron y dos murieron de cardiotoxicidad y las demás complicaciones que se presentaron fueron: infertilidad en 10 de 12 pacientes masculinos evaluados y enfermedades secundarias en 7 pacientes. Además de todos los miembros salvados solo 4 presentaron recurrencia local. Es así como demostraron que con el uso de la quimioterapia neoadyudante se puede curar el 60% de los pacientes con osteosarcoma no metastásico y la amputación pudo ser abolida en un 80%.

Así mismo, se recomienda seguimiento teniendo en cuenta que al inicio del tratamiento o cinco años después pueden presentarse las recaídas sistémicas o locales, como las miocardiopatías y las enfermedades secundarias (75).

Respecto a la cirugía se cuenta con dos categorías: amputación y el procedimiento de salvación del miembro. Ambos recursos incorporan el principio básico de la escisión del tumor en bloque y biopsia del sitio aunque sea tejido normal. La selección del procedimiento quirúrgico involucra la consideración de factores como la localización del tumor, talla, o extensión extramedular, la presencia o ausencia de enfermedad metastásica a distancia; y factores de los pacientes como la edad, desarrollo esquelético y estilo de vida, la cual puede dar la conveniencia de amputación o salvación del miembro (71).

La tradicional cirugía de amputación permite el control local en la mayoría de los casos. Sin embargo, la amputación con un margen ancho de tejido normal no previene la recurrencia y al parecer esta, se debe a la extensión intramedular y a la existencia de depósitos de tumor en el hueso afectado que está separado del tumor primario por varios centímetros de hueso. Por esta razón, algunos cirujanos recomiendan el levantamiento del hueso afectado desde la articulación proximal para asegurar la limpieza de los márgenes quirúrgicos y para evitar la recidiva en el muñón (68)

Petrilli S. y cols (76). En un estudio prospectivo. Con el propósito de evaluar el impacto de la quimioterapia y la cirugía sobre los resultados del osteosarcoma en las extremidades y también para identificar los factores pronósticos en los pacientes brasileros, evaluando las características clínicas, resultados de

epidemiología en el Brasil, donde, se incluyeron 225 pacientes con o sin metástasis de osteosarcoma de las extremidades y fueron evaluados en dos estudios consecutivos, El estudio III entre 1991 – 1996 con el objeto de limitar el uso de altas dosis de metotexate en pacientes para considerar tener un peor pronóstico, y para determinar la actividad de dos ciclos de carboplatino intrarterial como un solo agente administrado en un número limitado de pacientes. Además, el estudio IV fue conducido en 1996 – 1999 con el objeto de intensificar el uso de la quimioterapia con platino en comparación con doxorubicina e ifosfamida administrado después de la cirugía. En Brasil la población es de 169 millones de personas, de quienes 49 son menores de 15 años de edad y 16 millones están entre los 15 y 19 años, se estima que 350 nuevos casos de osteosarcoma pueden ser diagnosticados cada año.

Los pacientes fueron evaluados respecto a las características estadísticas del tumor y estas variables fueron correlacionadas con la supervivencia total, definida como el intervalo de tiempo entre la fecha de inclusión en el estudio y la fecha de muerte por alguna causa incluyendo malignidad secundaria o el más frecuente control de examinación utilizando el test de log rank y Kaplan Meier. Al igual que la revisión de tema existente el sitio más frecuente de tumor primario fue el fémur seguido por la tibia, húmero y peroné. No encontraron relación entre el tamaño del tumor y la respuesta histológica ( $p=0.516$ ), el 67.3% presentó recaída de la enfermedad, la incidencia total de la toxicidad relacionada con la muerte fue de 7.2%. El análisis multivariado mostró que las siguientes variables estaban asociadas con una supervivencia corta: diagnóstico de metástasis ( $p<0.0001$ ), necrosis grado 1 y 2  $p=0.046$  y tamaño del tumor ( $p=0.0071$ ). Concluyen que la totalidad de la supervivencia es menor a los ensayos reportados de USA y Europa con la presencia de alta proporción de pacientes teniendo metástasis (20.8%) y tumor grande (42.9%). Sin embargo estas características no fueron necesariamente

asociadas con larga duración de los síntomas prediagnósticos. Estos hallazgos fueron considerados en un plano estratégico del estudio Brasileiro con el objetivo de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de un gran número de casos de pacientes con osteosarcoma (76).

### 3.7.2 Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing es un tumor de origen histológico de hueso o tejido blando (extraoseo). El neuroepitelioma periférico también conocido como tumor neuroectodermal primitivo y otros tumores de tipo histológico similares, constituyen una familia de neoplasias de gran malignidad, de células redondas, pequeñas indiferenciadas que se originan con mayor frecuencia en el hueso, pero que también puede surgir en partes blandas (77, 78).

El sarcoma de Ewing y el neuroepitelioma periférico presentan una importante similitud, siendo los dos extremos de un espectro de diferenciación neuronal: el sarcoma de Ewing es el más indiferenciado y el neuroepitelioma periférico el de mayor grado de diferenciación neural. Sin embargo, dichas diferencias histológicas no determinan una actitud terapéutica distinta, adquiriendo un mismo tratamiento combinado con exéresis quirúrgica siempre que sea posible y radioterapia más poliquimioterapia para ofrecer el mejor resultado (78,79).

La familia de los sarcomas de Ewing es la segunda malignidad neoplásica más común de hueso en niños y adolescentes con una incidencia anual de 3 por millón, la incidencia anual de los Estados Unidos es 2.1 casos por millón de niños (80).

Según la evaluación realizada en Chile por el Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), en 1998, de 3339 pacientes 21.7% padecía sarcoma de ewing con metástasis (79).

Es más frecuente en el género masculino y mayor predilección en los blancos (77) Al igual que el osteosarcoma son usuales en la segunda década de la vida y los lugares de metástasis más comunes son los pulmones (18%) y los huesos (8%), y en menor porcentaje la medula ósea (1.5%). Se presenta en huesos planos (pelvis, pared torácica, vértebras) y en la región diafisaria de los huesos largos. Los tumores de partes blandas se localizan en el tronco y más del 50% en el tórax y sus alrededores (80).

La mayoría de los sarcomas de Ewing aparecen como resultado de un reordenamiento cromosómico entre los cromosomas 11 y 22, el cual, cambia las posiciones y las funciones de los genes, provocando una fusión de genes que se denomina "trascrición de fusión". Más del 90% de las personas tiene una trascrición de fusión anormal que afecta a los genes conocidos como EWS y FLI1. (80). Se manifiesta clínicamente por dolor a la palpación de la zona afectada, tumefacción y en ocasiones fiebre con duración crónica o intermitentes y el diagnostico inicial es dado seis meses después de iniciados los síntomas (80).

La historia clínica y los hallazgos radiográficos a menudo sugieren el diagnóstico de sarcoma de Ewing. Es típico que las radiografías simples muestren un tumor agresivo lítico que produce cambios en las diafisis de los huesos largos con extensión alrededor de la metafisis. Encontrándose en un 75% de los pacientes destrucción ósea, extensión a los tejidos blandos en un 64% y formación de hueso

reactivo en el 64% y en menor frecuencia hallazgos como imagen de hojas de cebolla, imagen de sol naciente, esclerosis y fracturas, que a menudo esta acompañado de una gran masa de partes blandas. Para confirmarlo es preciso una biopsia quirúrgica es importante obtener tejido suficiente para tinciones histológica habituales y para histoquímica especial. En casos difíciles pueden ser necesarios para un diagnóstico preciso la microscopia electrónica y estudios cromosómicos (80).

Se debe hacer un cuidadoso estudio de la detección de metástasis al momento del diagnóstico. Es obligatoria una tomografía computarizada pulmonar para descartar metástasis pulmonares. Se debe hacer un rastreo óseo para identificar metástasis óseas. La forma óptima para evaluar la extensión del tumor es la resonancia magnética que también resulta especialmente útil para juzgar la respuesta al tratamiento y para reconocer la apariencia del tumor dando valor pronóstico en el momento del diagnóstico. Así mismo, sirve para guiar la intervención de radiólogo, cirujano y oncólogo para lograr también el adecuado material de la biopsia (81).

El diagnóstico diferencial se realiza con el granuloma eosinófilo y la osteomielitis. Algunas veces el sarcoma de ewing puede mejorar transitoriamente con un tratamiento antibiótico. Por lo tanto, es necesario considerar la posibilidad de la existencia de un tumor maligno, si los cultivos bacterianos son negativos en una posible osteomielitis (68)

La clave de tratamiento es la poliquimioterapia y habitualmente precede al tratamiento local definitivo. Es beneficioso asociar Ifosfamida (Ifex) y etoposido al

tratamiento estándar con cuatro fármacos a base de ciclofosfamida , doxorubicina, vincristina y dactinomicina (68).

Dosis mayores de radioterapia pueden mejorar las tasas de control local pero la radioterapia en dosis elevadas puede también causar fracaso del crecimiento óseo, fibrosis de partes blandas y tumores malignos secundarios, especialmente osteosarcoma (68).

La cirugía es empleada para remover el sitio primario en fíbula, escapula, huesos de mano y pie y pequeñas lesiones en ileon y pelvis (81)

J. Zawitkowska-Klaczynska et al. Evaluaron los resultados de tratamiento en 26 pacientes entre 1993 – 2003 con sarcoma de Ewing tratados en el departamento de oncología y hematología pediátrica de Polonia , analizaron, característica como el tiempo de duración de los síntomas al hacer el diagnóstico final, métodos terapéuticos aplicados antes de la admisión al departamento, el sitio primario del tumor, pruebas de laboratorio, estado de la enfermedad, métodos y resultados de tratamiento. Utilizaron el Software statistic 99, y para la probabilidad de la sobrevida y la vida libre de enfermedad fue evaluada en dos grupos estándar y grupo de alto riesgo. Las curvas de sobrevida son procesadas usando el método de Kaplan Meier. De los 26 pacientes 14 eran mujeres y 12 hombres, con edades de 5 a 18 años la mediana de tiempo del inicio de los síntomas fue de 6 meses, 20 de 26 pacientes fueron tratados con antibióticos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos al inicio de los síntomas sin tener Rx. y de estos el 58% presentaba metástasis al diagnóstico. Todos los pacientes estaban realizando quimioterapia combinada; se realizó cirugía en 18 pacientes con remoción local en 14. La

radioterapia fue aplicada en 18 pacientes, la megaquimioterapia con trasplante de sangre periférica fue realizada en 13 pacientes. La probabilidad analizada para cinco años de sobrevida en el grupo total fue de 56%, y para el grupo de alto riesgo y riesgo estandar fue de 5 y 8 respectivamente. La sobrevida libre de enfermedad para el grupo de alto riesgo es de 0.35 y para el grupo de riesgo estándar es de 0.8. El sarcoma de Ewing, el neuroblastoma y los tumores de sistema nervioso central tienen bajo porcentaje de cura completa, sin embargo de los 13 pacientes sometidos a megaquimioterapia 10 estaban en completa remisión y 3 en remisión parcial, concluyendo que el tratamiento combinado de quimioterapia, radioterapia y cirugía causa la remisión completa en la mayoría de los pacientes con sarcoma de Ewing (82)

Los tumores pequeños en una extremidad sin metástasis clínicamente detectables en el momento del diagnóstico tienen un pronóstico favorable. Con índices de curación superiores al 70%. El peor pronóstico es para los pacientes con grandes tumores en localizaciones centrales y el de quienes tienen metástasis en el momento del diagnóstico (83).

### 3.8 Sarcoma de partes blandas.

La incidencia anual de los sarcomas de partes blandas es de 8.4 casos por millón de niños de raza blanca menores de 15 años, mientras que en niños de raza negra es la mitad. El Rabdomiosarcoma representa más del 50% de sarcomas de partes blandas. El pronóstico se correlaciona con la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con la localización del tumor primario y con el tipo de tratamiento (84).

### 3.8.1 Rbdomiosarcoma

3.8.1.1 Epidemiología. Es el más frecuente en niños y supone el 5-8% de todos los tumores malignos en la infancia. Afecta cualquier localización aunque es más habitual en cabeza y cuello (40%), vía genitourinaria (20%), extremidades (20%) y tronco (10%); el resto de los casos, se localiza en el retoperitoneo o en otros lugares. Es más frecuente en los pacientes con neurofibromatosis y se ha relacionado con el carcinoma de mama materno del síndrome de Li-Fraumeni, lo que sugiere una posible relación genética (85).

3.8.1.2 Etiopatogenia. Se piensa que se origina en el mesénquima embrionario que da lugar al músculo esquelético. Su aspecto histológico permite clasificarlos como un tumor de células pequeñas y redondas, igual que el sarcoma de Ewing, el neuroblastoma y el linfoma de Hodgkin. El diagnóstico histológico definitivo se realiza con técnica inmunohistoquímica, que utiliza anticuerpo frente al músculo esquelético (desmina, actina muscular específica y Myo-D) o con microscopia electrónica (64).

Según el subtipo histológico se planifica el tratamiento y se valora el pronóstico, reconociendo cuatro tipos, el tipo Botrioide, se caracteriza por un estroma edematoso que se proyecta hacia el interior de una cavidad como si fuera un racimo de uvas; representa el 6% de los casos y suele encontrarse en vagina, útero, vejiga, naso faringe y oído medio. Los tumores alveolares explican el 15% de los casos y se caracterizan por una translocación cromosómica 2;13 o 1;3. Sus células suelen crecer alrededor de un eje central hacia unos espacios en forma de hendidura por lo que recuerdan a los alvéolos. Suelen afectar al tronco y las extremidades y se asocian con el peor pronóstico. El tipo Pleomorfo (forma

adulta) es raro en niños (1% de los casos). Un 20% de los Rabdomiosarcomas se clasifican como sarcomas indiferenciados (84).

3.8.1.3 Manifestaciones Clínicas. La forma de presentación más frecuente es una masa dolorosa o indolora. Los tumores nasofaríngeos producen congestión nasal, respiración bucal, epistaxis y dificultades para tragar o mascar. La extensión local al cráneo puede causar parálisis de pares craneales, ceguera y signos de aumento de la presión intracraneal; como cefalea y vómito. Cuando el tumor se desarrolla en la cara o mejilla, se puede producir tumefacción, trismo, dolor y, cuando se extiende, parálisis de los pares craneales. Los tumores del cuello originan una tumefacción progresiva, con síntomas neurológicos por la diseminación regional. Los tumores primarios de la órbita se suelen diagnosticar de manera precoz porque causan proptosis, edema periorbitario, ptosis, cambios en la agudeza visual y dolor local. Si aparecen en el oído medio ocasiona dolor, hipoacusia, otorrea crónica o una masa en el conducto auditivo; la extensión de estos tumores produce parálisis de pares craneales y signos de masa intracraneal en el lado afectado. En la laringe puede acompañarse de tos de tipo crup que no remite y estridor progresivo (86).

El Rabdomiosarcoma de tronco o de las extremidades se suele diagnosticar tras un traumatismo y al principio se puede creer que es un hematoma. La afectación de la vía genitourinaria puede causar hematuria, obstrucción de la vía urinaria distal, infecciones urinarias recurrentes, incontinencia o una masa detectable a la exploración abdominal o al tacto rectal. Los tumores paratesticulares suelen cursar como una masa indolora de crecimiento rápido en el escroto. En la vagina el Rabdomiosarcoma puede presentarse como una masa de tejido tumoral en forma de racimo de uvas que protruyen por el orificio vaginal (sarcoma botrioides) y

puede ocasionar síntomas digestivos o urinarios. Cualquiera de estos tumores se puede diseminar de forma precoz y en ocasiones debuta con síntomas secundarios a las metástasis pulmonares como dificultad respiratoria o con dolor. La afectación masiva del hueso puede causar hipercalcemia sintomáticas, en cuyo caso, la identificación del tumor primario puede resultar difícil (86, 87).

3.8.1.4 Diagnóstico. Para ser diagnosticado precozmente se debe mantener un nivel de sospecha elevado. Su aspecto microscópico es el un tumor de células pequeñas y redondas que se diferencia por su localización y se identifican definitivamente mediante una biopsia con estudio histología y técnica de inmunohistoquímica (85).

Las técnicas diagnosticas se eligen en función a la zona afectada, aunque en general la TC y RM son necesarias para valorar el tumor primario. Cuando existan síntomas en la región de la cabeza y cuello, se deben estudiar las radiografías para buscar masas tumorales o fenómenos de erosión ósea y realizar TC para identificar la extensión intracraneal o la afectación ósea de la base del cráneo. Las posibles metástasis se descartan con gammagrafía ósea. TC torácica y aspirado y biopsia bilaterales de medula ósea. Se deben analizar los ganglios para descartar metástasis sobre todo en los tumores de las extremidades (85).

3.8.1.5 Tratamiento. El tratamiento esta condicionado por la localización del tumor y el estadio de la enfermedad. El mejor pronóstico es cuando se logra la extirpación completa del tumor, esto no se consigue en la mayoría de los rabdiosarcomas. En la cirugía inicial se deben definir de forma exacta los márgenes y descartar de manera detallada posibles metástasis regionales o

dístaes (ganglios linfáticos o estructuras adyacentes), incluso aunque solo se plantee obtener una muestra de tumor para biopsia (86).

La quimioterapia preoperatorio se usa para reducir la extensión de la cirugía necesaria y poder conservar órganos vitales, sobre todo a nivel genitourinario. En los tumores de grupo I la resección quirúrgica completa se sigue de quimioterapia para reducir el riesgo de metástasis posteriores. En los tumores de grupo II (enfermedad residual microscópica) la cirugía se complementa con radioterapia local y quimioterapia sistémica con varios fármacos. Los tumores del grupo III (enfermedad residual microscópica) deben tratarse con quimioterapia sistémica con varios fármacos y radioterapia y cirugía si es posible. Los niños con rhabdomyosarcoma metastático (grupo IV) se tratan con quimioterapia sistémica y radioterapia. Entre los antineoplásicos se destacan, la vincristina, la Dactinomicina y la ciclofosfamida y el topotecán (87).

3.8.1.6 Pronóstico. Un 80-90% de los pacientes con tumores resecables tienen supervivencias prolongadas sin enfermedad, también existe una elevada probabilidad de curación en algunos tumores no resecables localizados en sitios favorables (como la orbita). El pronóstico de los enfermos con enfermedad diseminada es malo y solo en la mitad el tumor remite y de estos menos del 50% se curan. El pronóstico es peor en los niños de mayor edad (86).

### 3.9 Neuroblastoma

El neuroblastoma (NB), es un tumor primario maligno embrionario del sistema nervioso simpático periférico, que surge a partir de las células de la cresta neural y

se caracteriza por diversidad de comportamientos clínicos ordenados desde la remisión espontánea hasta la muerte. Incluye un conjunto de tumores con grados variables de diferenciación neural, que van desde los tumores indiferenciados de células redondas y pequeñas (neuroblastoma) a los tumores que contienen células ganglionares maduras (ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma). Estos tumores se pueden parecer a otros de células redondas pequeñas, como el rhabdomyosarcoma, el sarcoma de Ewing y el linfoma no Hodgkin (88,89).

Se cuantifica al neuroblastoma familiar del 1 -2% de los casos y parece estar asociado a la mutación del cromosoma 16p12, otras características genéticas se emplean como factor pronóstico junto con los factores clínicos para decidir el tratamiento, incluyen la amplificación del protooncogén MYCN (N-mycn) y la hiperdiploidía del ADN de las células tumorales. El primero tiene importancia pronóstica para cualquier estadio y edad y está muy relacionado con el estadio tumoral avanzado y con un mal pronóstico. La hiperdiploidía indica buen pronóstico en niños menores de 1 año en el momento del diagnóstico (90).

El tejido tumoral del Neuroblastoma suele mostrar trastornos genéticos, como pérdida de heterocigosidad (LOH por sus siglas inglesas) de 1p, 11q, y 14q y ganancia de 17q. Entre otros factores biológicos que se correlacionan con el pronóstico se incluyen los niveles de receptor del factor de crecimiento nervioso (Trk-A), la proteína asociada con la resistencia a múltiples fármacos y la actividad de las telomerasas.(91)

Se trata del tercer tumor pediátrico más frecuente y representa el 8% de los tumores malignos infantiles. Cada año se diagnostica en los Estados Unidos unos

500 casos nuevos de este tumor con una prevalencia de un caso por 7000 nacimientos (92). El NB es el más diagnosticado en los lactantes: representa el 28 – 39% de los tumores malignos neonatales. La media de edad al diagnóstico es de dos años y un 90% de los casos se diagnostican antes de los 5 años. La incidencia es algo mayor en el género masculino que en el femenino con una proporción 1.3:1 y ligeramente mayor en la raza blanca (88,90)

El NB puede manifestarse en cualquier lugar donde exista tejido nervioso simpático y sus signos y síntomas dependen de la localización y de la extensión de la enfermedad (88,89). La mayoría de estos tumores se originan en el abdomen a nivel de la glándula suprarrenal o de los ganglios simpáticos retroperitoneales en el 30% de los casos (90) .

Las metástasis pueden ocasionar diversos signos y síntomas como fiebre, irritabilidad, retraso del crecimiento, dolor óseo, nódulos azulados subcutáneos, proptosis orbitaria y equimosis periorbitaria. Las metástasis suelen afectar a los huesos largos, el cráneo, la médula ósea, el hígado, los ganglios linfáticos y a la piel, mientras que las pulmonares son poco frecuentes y aparecen en menos del 3% de los casos. A veces se puede realizar un diagnóstico prenatal de NB en la ecografía materna (93).

El NB paravertebral puede invadir los agujeros neurales y causar síntomas por compresión de la medula espinal y las raíces nerviosas. Por último el neuroblastoma puede cursar como un síndrome paraneoplásico de origen autoinmunitario con ataxia u opsomieloclonia (pies y ojos que bailan) en cuyo caso, el tumor primario se suele localizar en el tórax y abdomen y no afecta al cerebro. Algunos tumores producen catecolaminas que conllevan hipersudoración e

hipertensión, algunos liberan péptido intestinal vasoactivo que causa una diarrea secretora. Los niños menores de 1 año pueden debutar en un estadio especial, 4S, que se caracteriza por la presencia de nódulos tumorales subcutáneos, afectación hepática masiva y un pequeño tumor primario sin afectación ósea (88,89)

Para su diagnóstico el NB se suele descubrir por la aparición de una o varias masas en la radiografía simple, la TC o la RM. Los marcadores tumorales como el ácido homovanílico (AHV) y el ácido canililmandélico (AVM) en orina, están elevados en el 95% de los casos y son útiles para confirmar el diagnóstico. Las características histológicas se observan en una muestra del tumor obtenida por biopsia. Ésta no es necesaria cuando se advierten neuroblastos en la médula ósea del paciente y los niveles de AVM y AHV en la orina están elevados (93).

Aunque se han introducido diversos sistemas de estadificación, el mas utilizado es el International Neuroblastoma Staging System (INSS) dividido en tres categorías bajo, intermedio y alto riesgo. En el estadio 1 del INSS se incluyen tumores al órgano o estructura de origen, El estadio 2 alude a tumores que sobrepasan la estructura de origen sin atravesar la línea media con afectación (2B) o no (2A) de los ganglios linfáticos ipsilaterales. Los tumores en estadio 3 son aquellos que atraviesan la línea media con afectación o no de ganglios linfáticos bilaterales. El estadio 4 alude a tumores diseminados a distancia (hueso, médula ósea, hígado, ganglios linfáticos dístales , otros órganos) el 4S es un estadio especial en niños menores de 1 año, que se caracteriza por la diseminación a la piel, el hígado o médula ósea sin afectación ósea y cuyo tumor primario se considera estadio 1 o 2.(90)

El tratamiento del NB 1 y 2 de bajo riesgo suele ser cirugía y observación para el 4S, la tasa de curación de los tumores en estadio 2 supera el 90% aunque persista una pequeña cantidad de enfermedad residual, sin necesidad de tratamiento complementario. El estadio 4S tiene buen pronóstico y casi el 100% de los niños sobreviven solo con tratamientos de soporte. ya que es un tumor que regresa de forma espontánea., y en niños con NB en estadio 4S que requieren tratamiento sintomático la supervivencia es del 81%.(91)

El tratamiento del NB de riesgo intermedio consiste en cirugía quimioterapia y en algunos casos radioterapia. La quimioterapia incluye dosis moderadas de cisplatino o carboplatino, ciclofosfamida, etoposido y doxorubicina durante varios meses. La radioterapia se usa cuando la respuesta a la quimioterapia es incompleta. Los niños con tumores en estadio 3 y los lactantes menores de 12 meses con tumores en estadio 4 y rasgos de buen pronóstico suelen evolucionar bien y su supervivencia supera el 90% con estos tratamientos moderados. En los niños con tumores de riesgo intermedio resulta fundamental obtener material adecuado para el diagnóstico y para determinar la clasificación histológica de Shimada y la amplificación de MYCN, ya que identificar a los niños con rasgos desfavorables permitirá administrar un tratamiento mas agresivo y así evitar el uso de tratamientos tóxicos en niños de buen pronóstico.(91)

El tratamiento del NB de mal pronóstico suele incluir quimioterapia de inducción seguida de altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea o de precursores hematopoyéticos, aunque las tasas de supervivencia son bajas (89)

Los factores clínicos y biológicos con mayor importancia pronóstica en la actualidad son la edad del paciente al diagnóstico, el estadio, el estado de MYCN, la clasificación histológica de Shimada y la ploidía en el caso de los lactantes. Según el patrón histológico el pronóstico se define en función de la cantidad de estroma del grado de diferenciación tumoral y del número de mitosis. La fase de la enfermedad como factor pronóstico en los niños menores de un año muestra que tienen menores tasas de supervivencia libres de la enfermedad comparada con niños mayores de un año. Estos valores pronósticos fueron encontrados en la muestra de 128 niños recopilados retrospectivamente con el objetivo de evaluar los factores pronósticos clínicos y biológicos utilizando un análisis uni y multivariada, concluyendo que los factores clínicos y biológicos se interrelacionan estrechamente con la supervivencia (94).

### 3.10 Retinoblastoma

#### 3.10.1 Epidemiología.

Un retinoblastoma tiene una incidencia de 3,7 casos/millón en EEUU y no muestra predilección de raza o sexo. Un 60% de ellos son unilaterales y no hereditarios, 15% son unilaterales y hereditarios y 25% son bilaterales y hereditarios. Se observa afectación bilateral en un 42% de los casos de niños menores de 1 año y en el 21% de los que debutan con un año de edad siendo menor la incidencia en niños mayores (95).

La forma hereditaria se asocia con un defecto en la línea germinal del gen del retinoblastoma (RB1), que se localiza en el brazo largo del cromosoma 13 RB1, codifica una proteína supresora de tumores. Los casos similares suelen ser

multifocales y bilaterales, mientras que los casos no familiares son unilaterales y unifocales. Se necesitan 2 mutaciones para que aparezca el tumor. En la forma hereditaria, el paciente hereda un gen RB mutado por línea germinal y después se produce una segunda mutación en las células somáticas de la retina. En formas no hereditarias ambas mutaciones afectan las células de la retina (95).

### 3.10.2 Etiopatogenia

La histología del retinoblastoma corresponde a un tumor de células pequeñas, redondas y azules en forma de roseta. Se puede originar en cualquiera de las capas con núcleos de la retina y presenta grados variables de diferenciación. Crece más de lo que permite un aporte vascular con la consiguiente necrosis y calcificación (96).

Los tumores endofíticos se originan en la capa más interna de la retina, crecen hacia el cuerpo vítreo y tienden a diseminarse hacia otras partes de la retina. Los tumores exofíticos crecen en la capa externa de la retina y pueden causar su desprendimiento. Se puede producir diseminación a distancia por vía hematológica o linfática, y puede extenderse a la coroides y por el nervio óptico mas allá de la lámina cribiforme (96).

### 3.10.3 Manifestaciones clínicas

Sólo un 10% de los retinoblastomas se detectan en una exploración oftalmológica rutinaria en familias con antecedentes. Este tumor suele debutar con leucocoria, un reflejo pupilar blanco en la exploración de un recién nacido o de un niño sano.

Con frecuencia el primer motivo de consulta es estrabismo, y cuando la enfermedad progresa, pueden aparecer inflamación orbitaria, hifema o irregularidades en la pupila. Estos pacientes no suelen referir dolor, salvo que presente un glaucoma secundario (97)

#### 3.10.4 Diagnóstico

Para el diagnóstico no se requiere realizar una biopsia, ya que se puede realizar a partir de los datos oftalmológicos característicos. La exploración la debe realizar un oftalmólogo bajo anestesia general para poder valorar a profundidad ambos ojos y fotografiar y mapear los tumores. Esta evaluación se puede complicar cuando existe desprendimiento de retina o una hemorragia vítrea (98).

La ecografía orbitaria o la tomografía computada o la resonancia magnética también pueden valorar la extensión de la enfermedad intraocular y su posible diseminación extraocular. En ocasiones se detecta un tumor en la pineal, fenómeno que se denomina retinoblastoma trilateral. La resonancia magnética es la mejor técnica para descartar la afectación del nervio óptico. La gammagrafía ósea, la valoración del líquido cefalorraquídeo y el aspirado de médula ósea sólo están indicados cuando lo aconsejen otros resultados de laboratorio, clínicos o radiológicos (98).

El diagnóstico diferencial incluye vítreo hiperplásico primario, la enfermedad de Cotas, las cataratas, la larva migratoria visceral, el coloboma coroideo y la retinopatía del prematuro (98).

### 3.10.5 Tratamiento

El tratamiento viene determinado por el tamaño y la localización del tumor, y el objetivo principal es conseguir la curación; resulta secundario conservar la visión. El desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas para el control local del tumor intraocular y la mejora de la quimioterapia sistémica han disminuido la necesidad de realizar enucleaciones primarias (98).

La mayoría de los casos unilaterales son tumores de gran tamaño. La enucleación se efectúa cuando no existe ninguna opción de conservar la visión normal. En la enfermedad bilateral el enfoque tradicional consiste en enuclear el ojo más afectado e irradiar el contralateral para tratar de conservar algo de vista útil. La introducción de una quimioterapia eficaz ha permitido evitar la enucleación de ambos ojos y conservar cierto grado de visión. Los tumores de tamaño pequeño se pueden tratar mediante fotocoagulación con láser o crioterapia y debe realizarse un seguimiento posterior cuidadoso para descartar posibles recidivas o un nuevo crecimiento tumoral. Los tumores de mayor tamaño suelen responder a la quimioterapia con varios fármacos, como por ejemplo carboplatino, vincristina y etoposido, lo que facilita un mejor tratamiento local posterior. Si este fracasa se debe plantear la administración de radioterapia con haz externo o braquiterapia aunque estos tratamientos pueden producir una deformidad orbitaria significativa e incrementar la incidencia de segundos tumores malignos en los pacientes con mutaciones de la línea germinal. Cuando el tumor no responde o recidiva, puede ser necesaria la enucleación (98).

### 3.10.6 Pronóstico

Casi el 95% de los casos de retinoblastoma en EEUU se curan, porque la extensión extraocular es muy poco frecuente. En la actualidad se esta validando la quimioterapia sola o combinada con tratamiento local para tratar de conservar la visión y evitar la radioterapia y la enucleación. Deben realizarse exploraciones oftalmológicas rutinarias hasta los seis años de edad para detectar nuevas lesiones. El pronóstico de los pacientes con metástasis es malo (97).

En los niños con mutaciones de RB1 en la línea germinal presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar segundos tumores, sobre todo osteosarcomas, que aumentan cuando se administra radioterapia. Otras complicaciones secundarias a la radioterapia son cataratas, deformidades del crecimiento orbitario, difusión del aparato lagrimal y lesiones vasculares retinianas tardías (97).

3.11 Sarcomas no rhabdomyosarcomatosos, representan el 3% de todas las neoplasias malignas infantiles. Como son relativamente raros en niños, la mayor parte de la información sobre su historia natural y tratamiento se ha obtenido de estudios de adultos. La media de edad en el momento del diagnóstico de estos tumores en la infancia es de 12 años y predomina en varones (cociente varón: mujer 2.3:1). Los tipos histológicos más frecuentes son el sarcoma sinovial (42%), el fibrosarcoma (13%), el fibrohistiocitoma maligno (12%) y los tumores neurogénicos (10%). Estas lesiones se originan en el tronco y en las extremidades, y su tamaño, estadio, capacidad de invasión y grado histológico se correlaciona con la supervivencia (84).

La cirugía es la parte más importante del tratamiento, pero antes de realizar la intervención se deben descartar posibles metástasis pulmonares y óseas. La diseminación ganglionar es poco frecuente y no se recomienda la disección ganglionar rutinaria. No se ha definido la utilidad de la quimioterapia en los sarcomas de partes blandas distintos del rhabdomioma (84).

### 3.12 Neoplasias Hepáticas

#### 3.12.1 Hepatoblastoma

Los tumores hepáticos primarios son poco frecuentes en niños, representan el 1% de los tumores primarios malignos en infantiles y su incidencia anual es 1,6 casos /millón de niños en EE.UU. Un 50 – 60% de los tumores hepáticos infantiles son malignos y más del 65% de ellos corresponden a hepatoblastomas; casi todos los demás son carcinomas hepatocelulares (hepatocarcinomas). Con menor frecuencia son tumores malignos de hígado, el angiosarcoma, los tumores malignos de células germinales, el rhabdomioma hepático y el sarcoma indiferenciado. Entre los tumores hepáticos benignos, que suelen aparecer en los primeros 6 meses de vida, se incluyen los hemangiomas, los hamartomas, y los hemangioendotelomas (99).

El hepatoblastoma, es el tumor hepático más frecuente en niños. Se origina de células inmaduras precursoras de hígado que presentan características fisiológicas que se parecen al desarrollo normal del hígado, formando una masa sólida abultada color café; usualmente unifocal que afecta con mayor frecuencia el lóbulo derecho que el izquierdo. Su etiología es desconocida aunque, algunos desordenes incrementan el riesgo de cáncer hepático como la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Beckwith – Widemann, el síndrome

alcohólico fetal , hemihipertrofia corporal, el tumor de Wilms y pubertad precoz.(100)

En los Estados Unidos el hepatoblastoma constituye el 79% de todos los tumores de niños y dos tercios de las malignidades primarias de tumores de hígado en el grupo pediátrico. Aproximadamente son reportados 100 casos por año. La incidencia anual de hepatoblastoma en niños menores de 1 años es de 11.2% casos por millón. En 1990 a 1995, la incidencia total anual en niños fue 1.5 casos/millón, la cual fue casi doble de la incidencia de 1975 a 1979. Casi cinco veces más frecuente en niños blancos que en niños afroamericanos, con mayor predominio en niños guardando una relación en los Estados Unidos de 1.7:1, la cual es mayor en Europa 1.6-3.3:1 y 2.9-1 en Taiwán. Respecto a la edad, frecuentemente afecta a niños menores de 3 años, con una media de diagnóstico de 1 año de edad. (101)

La estandarización de los criterios histológicos para la clasificación del hepatoblastoma han sido sugeridos, porque existen variaciones significantes en la literatura médica. Siguiendo, el protocolo de Rowald 2002 que tiene particular atención en los subtipos del tumor y directa correlación con los resultados clínicos, se describen seis variantes histológicas: La de tipo epitelial, constituye el 56% de los casos y entre estos el patrón fetal es el responsable del 31% de hepatoblastomas, el patrón embrionario y fetal del 19%, el patrón macrotrabecular y el patrón de pequeñas células indiferenciadas, del 3% cada uno. El restante 44% de hepatoblastomas son tumores mixtos, contienen tejido mesenquimal primitivo y especializado derivado de componentes tales como tejido miofibroblástico, condroide, y osteoide en adición a elementos epiteliales. Estos

hepatoblastomas mixtos pueden presentar o no características teratoides (101, 102).

Para su diagnóstico se utiliza el marcador tumoral sérico: la  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) la cual, aumenta en los hepatoblastomas, mientras que las concentraciones de bilirrubina y enzimas de función hepática suelen ser normales. Es frecuente la anemia y la trombocitosis en la tercera parte de los pacientes. Radiológicamente se estudia el abdomen, la ecografía hepática se realiza con la finalidad de determinar la existencia de una masa hepática y distinguir una masa maligna de las lesiones vasculares benignas. Así mismo, la TC, la RM y la angiografía hepática son usados para evaluar el grado de afectación intrahepático por el tumor y la posibilidad de resección quirúrgica (102).

La modalidad terapéutica mas efectiva es la resección completa, la quimioterapia, con cisplatino combinado con vincristina y 5-fluorouracilo o doxorubicina es útil y aumenta la supervivencia tras la resección quirúrgica. la supervivencia es superior al 90% en tumores de bajo grado tratados con cirugía y quimioterapia. Cuando el tumor no se puede reseccionar en el momento del diagnóstico, la supervivencia será del 60%, que se verá todavía mas reducida en si hay metástasis. (103)

Herrera y cols (104). Analizaron retrospectivamente una serie de 9 casos pediátricos con el objetivo de evaluar el seguimiento y la sobrevida delineando las características clínicas, biodemográficas y terapéuticas de pacientes con hepatoblastoma. Se analizó la quimioterapia prequirúrgica, las técnicas

quirúrgicas, anatomía patológica nivel de alfafetoproteína y curva antropométrica. Encontrando que la edad media fue de 24 meses, todos tenían una masa abdominal palpable y niveles de alfafetoproteína aumentados. Todos recibieron quimioterapia preoperatorio y cirugía hepática radical tumoral. La anatomía patológica confirmó márgenes libres. No hubo mortalidad perioperatoria. Una paciente presentó recidiva tumoral a los 9 meses y falleció seis meses después. La supervivencia libre de enfermedad fue de 89% a los tres años. El desarrollo ponderal retornó a percentiles previos a su enfermedad.

### 3.13 Tumores Vasculares Benignos

#### 3.13.1 Hemangiomas

Los hemangiomas son los tumores benignos más frecuentes en lactantes y afectan a un 10% de los niños nacidos a término. El riesgo de sufrir un hemangioma es tres veces mayor en niñas que en niños, se duplican en los lactantes prematuros y es diez veces mayor en los hijos de mujeres que se han sometido a una biopsia de vellosidades coriales durante el embarazo. Aunque los hemangiomas pueden aparecer en el momento del parto, no suelen hacerlo hasta un poco después del mismo y crecen con rapidez durante el primer año de vida. Después su crecimiento se enlentece durante cinco años y acaban involucionando hacia los 10-15 años de edad (105).

### 3.13.1.1 Manifestaciones Clínicas

Más de la mitad de estos tumores se localiza en la región de cabeza y cuello. La mayoría son lesiones solitarias, pero la presencia de más de una lesión cutánea aumenta el riesgo de afectación visceral por hemangiomas. Entre los órganos afectados se encuentra el cerebro, los intestinos y el pulmón. La mayoría de los hemangiomas no requiere tratamiento, aunque alrededor del 10% causan trastornos graves y un 1% amenaza la supervivencia por su localización. En las vías respiratorias pueden obstruirlas y los que rodean a los ojos pueden producir pérdida de la visión. Las úlceras son una complicación frecuente y pueden causar infección secundaria. Los hemangiomas hepáticos de gran tamaño y los hemangioendoteliomas causan hepatomegalia, anemia, trombocitopenia e insuficiencia cardíaca de alto gasto (106).

### 3.13.1.2 Tratamiento

La mayoría de estas lesiones no requieren tratamiento específico y solo hay que tranquilizar a los padres. Los hemangiomas potencialmente letales o que comprometen funciones vitales como la visión, requieren tratamiento que consiste en prednisona (1-3 mg/kg/día v.o), aunque a veces se usan dosis mayores. Un 30% de los hemangiomas responden muy bien a la administración de corticoides y empiezan a regresar en una semana; un 40% responden o se estabilizan muy poco y el resto no responden nada. También se ha usado  $\alpha$ -interferón como tratamiento inicial (1-3 MU/m<sup>2</sup>/día), y en pacientes resistentes a los corticoides. Aunque se han descrito tasas de respuesta de hasta el 70% existe un riesgo del 10-20% de efectos neurológicos adversos que obliga a administrar  $\alpha$ -interferon con precaución. En algunos casos se ha utilizado laserterapia (106).

### 3.13.2 Linfangiomas e higromas quísticos

Las malformaciones linfáticas como linfangiomas e higromas quísticos, se originan en el saco linfático embrionario, y son el segundo tipo de tumor vascular en la infancia. La mitad se localiza en la región de la cabeza y cuello, un 50% de ellos están presentes desde el nacimiento y casi todos aparecen antes de los dos años. No existe predisposición por sexo. Se han descrito casos de regresión espontánea aunque no es típica (107).

Las malformaciones linfáticas cursan como masas blandas e indoloras, que se observan a través de la piel cuando son superficiales. Las intratorácicas pueden causar síntomas secundarios a la masa mediastínica o al derrame pleural o pericárdico. Se puede producir rápido aumento al tamaño de la lesión a causa de hemorragia o infección (107).

Las lesiones localizadas se pueden resear con cirugías, aunque esto puede resultar difícil con naturaleza infiltrante. Cuando la resección no es completa las recidivas son frecuentes. Con la aspiración se puede conseguir un alivio temporal de los signos en caso de urgencia, como en pacientes con disnea, pero el líquido volverá a acumularse. Se ha tratado mediante inyección de sustancia esclerosantes y con laserterapia y también se ha administrado tratamiento sistémico con interferón (107).

### 3.14 Tumores poco frecuentes

#### 3.14.1 Tumores Tiroideos

La incidencia de carcinoma tiroideo en pacientes menores de 20 años es de 4.9 casos/millón en EE.UU. La mayoría de ellos se producen en adolescentes de sexo femenino. Es cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombre y 2.5 veces más habitual en pacientes de raza blanca que en negra. El principal factor de riesgo para este tumor es la exposición a radiación sobre todo en la región de cabeza y cuello. Representa el 10% de los segundos tumores malignos en enfermos que han sobrevivido a un cáncer sobre todo en la enfermedad de Hodgkin, esta relación se debe no solo al uso de radioterapia sino también de alquilantes (108).

La inmensa mayoría son tumores diferenciados (papilares o foliculares), aunque existen casos familiares de carcinoma medular de tiroides (CMT) sobre todo asociados con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo II (MEN2). El MEN tipo 2b se asocia con el inicio de CMT a edad temprana y con neuromas mucosos y hábitos marfanoide (108).

El MEN tipo 2 se asocia a conmutaciones de protooncogén RED, y se han encontrado traslocaciones que afectan a este gen en la mitad de los carcinomas de tiroides infantiles bien diferenciados (108).

Los pacientes consultan por una masa tiroidea acompañada o no de linfadenopatía cervicales; rara vez se producen síntomas secundarios a los trastornos de niveles secundarios. Un 20% de los nódulos tiroideos de los niños

pequeños son malignos, frente a un 10% de adolescentes y adultos. Para determinar la naturaleza de los nódulos tiroideos se suele realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF), aunque no se ha confirmado su utilidad en niños, sobre todo antes de la adolescencia, por lo que en estos casos se recomienda la resección quirúrgica. La valoración incluye determinación de los niveles de hormonas tiroideas, ecografía tiroidea, radiografía de tórax y TC torácica (108).

Cuando la enfermedad es más extensa o cuando el paciente tiene un cáncer secundario a la radiación, se debe realizar una tiroidectomía total con disección ganglionar cervical, en caso de afectación. Después se administra yodo-131 para radicar la enfermedad residual y tratar las metástasis pulmonares, que existan en el 6 al 10% de los casos ya que se identifican con más facilidad mediante la administración de yodo radiactivo tras resecar la enfermedad más importante (108).

### 3.14.2 Melanoma

La incidencia en melanoma en los pacientes menores de 20 años es de 4.2 casos/millón en EE.UU. y casi todos afectan a adolescentes. Aunque la exposición solar es un factor de riesgo claro para la aparición de estos tumores en adultos, su importancia en niños no está clara. Los pacientes de piel clara y los que tienen antecedentes familiares de melanoma son de mayor riesgo. Los factores de riesgo bien conocidos en los niños son los nevospilosis gigantes (>20cc), el síndrome del nevo displásico y el xeroderma pigmentoso (109).

El diagnóstico depende del estudio histológico aunque resulta difícil en niños distinguirlo de otras lesiones, sobre todo del nevo de Spitz. El tratamiento es el mismo que en los adultos, la resección quirúrgica con mapeo de los ganglios linfáticos y biopsia salvo en los melanomas muy superficiales. Si el ganglio centinela fuera positivo, se recomienda una disección ganglionar formal. Se ha utilizado quimioterapia y también agentes biológicos o vacunas como tratamiento de las metástasis dístales en este tumor. Se desconoce si el pronóstico es mejor en niños que en adultos (109).

### 3.12.3 Carcinoma Nasofaríngeo

Es raro en niños, a pesar de ser el tumor nasofaríngeo en este grupo de edad. La incidencia en adultos es máxima en china, sin embargo es rara en niños, pero en otras poblaciones existe una proporción significativa en casos pediátricos, sobre todo en adolescentes. Su incidencia es el doble en varones que en mujeres. En los niños predominan las formas histológicas indiferenciadas. Y la asociación con el virus de Epstein Barr. La mayoría de los pacientes pediátricos se presentan con enfermedad locorregional avanzada y linfadenopatías cervicales. También pueden tener epistaxis, tirsomos, y defectos de los pares craneales. El diagnóstico se realiza mediante biopsia de la nasofaringe o de los ganglios cervicales. En la mayoría de los casos existen niveles elevados de lactato deshidrogenasa, aunque este dato no es específico. Se debe realizar TC o RM de la cabeza y el cuello para valorar la extensión de la enfermedad locorregional, radiografía de tórax, TC, gammagrafía ósea, y ecografía hepática para descartar metástasis. El tratamiento combina quimioterapia con cisplatino y radioterapia, después o de forma simultánea con la quimioterapia. El pronóstico depende de la extensión de la enfermedad, ya que es muy malo en caso de metástasis. Son frecuentes los

efectos tardíos de la radiación como disfunción hormonal, caries dental, fibrosis y aparición de segundos tumores malignos (110).

#### 3.14.4 Carcinoma de la Corteza Suprarrenal

Es raro y se asocia con los síndromes de Li-Fraumeni y Beckwith-Wiedemann. Puede aparecer en cualquier edad durante la infancia, aunque es más frecuente en los primeros años de vida. En Brasil existe una frecuencia 10 veces superior a la general con predominio en las niñas. Los pacientes suelen presentar síntomas endocrinos como síndrome de Cushing o virilización. La mayoría de estos tumores son secretorios y producen andrógenos, glucocorticoides o estrógenos. El pronóstico depende del tamaño y extensión tumoral y de la posibilidad de resección. Aunque se han publicado respuestas a la quimioterapia con cisplatino o mitotane el pronóstico es malo en los casos no resecables o con metástasis (108).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población de niños y adolescentes con cáncer que asistieron a consulta de oncología pediátrica en Bucaramanga desde febrero de 1993 a febrero de 2006.

### **4.2 Objetivos Específicos:**

- Determinar las características sociodemográficas de la población de interés.
- Establecer las características histológicas y topográficas según el tipo de cáncer de la población de estudio.
- Describir la tendencia de la morbilidad por cada tipo de cáncer.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 Diseño del estudio**

Estudio descriptivo retrospectivo.

## 5.2 Población de estudio

Niños y adolescentes menores de 16 años con cáncer que consultaron al servicio de oncología pediátrica atendidos en la ciudad de Bucaramanga, en el Hospital Universitario Ramón González Valencia, el Hospital Universitario de Santander y la consulta particular de Oncología Pediátrica, durante el periodo comprendido entre febrero de 1993 y febrero de 2006.

## 5.3 Tamaño de muestra

Se usó la información de toda la población de interés. No se realizó muestreo.

## 5.4 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó toda la población diagnosticada con cáncer y atendida en la consulta de oncología pediátrica.

## 5.5 Procedimientos de recolección de la información

Se usaron los datos registrados en las historias clínicas correspondientes a los pacientes que hacían parte de la población de estudio.

## 5.6 Variables de estudio (Ver anexo 1)

Variables sociodemográficas: edad, sexo, área de procedencia, lugar de procedencia y fecha del diagnóstico.

Variables Clínicas: tipo de cáncer, clasificación histológica, localización anatómica y presencia de extensión de la enfermedad.

## 5.7 Control de calidad de la información

Se revisó la información sistematizada en busca de inconsistencias y errores que se depuraron confrontándolos con la historia clínica original.

## 5.8 Análisis de los datos

Se realizó un análisis estadístico univariado para cada una de las características incluidas, teniendo en cuenta su naturaleza cualitativa o cuantitativa, con el fin de describirlas mediante el uso de medidas de resumen, ya sea de frecuencias relativas, de tendencia central y de variabilidad, así como también, se llevó a cabo un análisis bivariado para describir la distribución de las principales variables clínicas según la edad, el sexo y el momento del diagnóstico.

## **6. ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

El presente estudio fue clasificado en la categoría sin riesgo, de acuerdo con la resolución N° 008430 de octubre de 1993, en la que se establecen las normas

científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Durante el desarrollo del mismo no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sociales o psicológicas de los individuos que participan en el estudio y se garantizó la confidencialidad en el uso de la información recolectada para su realización. La presente propuesta de investigación fue aprobada por parte del comité de ética de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.

## **7. RESULTADOS OBTENIDOS.**

Para el procesamiento de datos se contó con un total de 818 pacientes atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia (HURGV), el Hospital Universitario de Santander (HUS) y la consulta particular del hemato-oncólogo pediatra desde 1996 hasta el 2006.

La información sobre la edad se encontró en 804 pacientes. El promedio de edad de los pacientes fue 5.6 años, Desviación estándar (D.E) de 3.7 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 16 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 5 años.

El 57.70% de los pacientes fueron hombres, el 42.18% mujeres y en el 0.12% (1 paciente) no se tenía el dato. El 60.88% provenían de zona urbana, el 33.37% de zona rural y en el 5.75% (47 pacientes) no estaba el dato.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia y según el lugar de nacimiento, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander (principalmente de Bucaramanga y el área metropolitana). Ver tablas No. 6 y No. 7.

**Tabla No.6 Distribución por lugar de procedencia**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y el Área Metropolitana	307	37.53
Otros municipios de Santander	277	33.86
Otros Departamentos	186	22.74
Otro País	2	0.25
Sin dato	46	5.62
<b>TOTAL</b>	<b>818</b>	<b>100.00</b>

**Tabla No. 7 Distribución por lugar de nacimiento**

<b>Lugar de nacimiento</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y el Área Metropolitana	266	32.52
Otros Municipios de Santander	221	27.02
Otros Departamentos	180	22.00
Otro País	4	0.49
Sin dato	147	17.97
<b>TOTAL</b>	<b>818</b>	<b>100.00</b>

La edad promedio del padre, de los 473 niños para quienes existía esta información, fue 35.9 años (DE: 9.05 años) y de la madre, de los 527 niños para quienes estaba la información, fue 31 años (DE: 7.1 años).

El 26.77% (219) de los niños tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica y en el 30.07% (246) no se tuvo esta información. Los familiares con el antecedente incluyeron a los padres (4.13%), hermanos (1.38%), abuelos (43.58%), bisabuelos (14.22%) y otros como tíos y primos (36.69%).

Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron: cérvix (14.22%), colon (5.96%), estómago (6.88%), pulmón (4.13%), leucemias (13.30%), mama (9.63%), otros (45.88%).

El 0.24% (2) de los niños tenían antecedente personal o familiar de síndrome genético y en 35.82% (293) no estaba el dato. Entre los tipos de síndrome genético que presentaron se encontraron: Down (43.48%), labio leporino y paladar

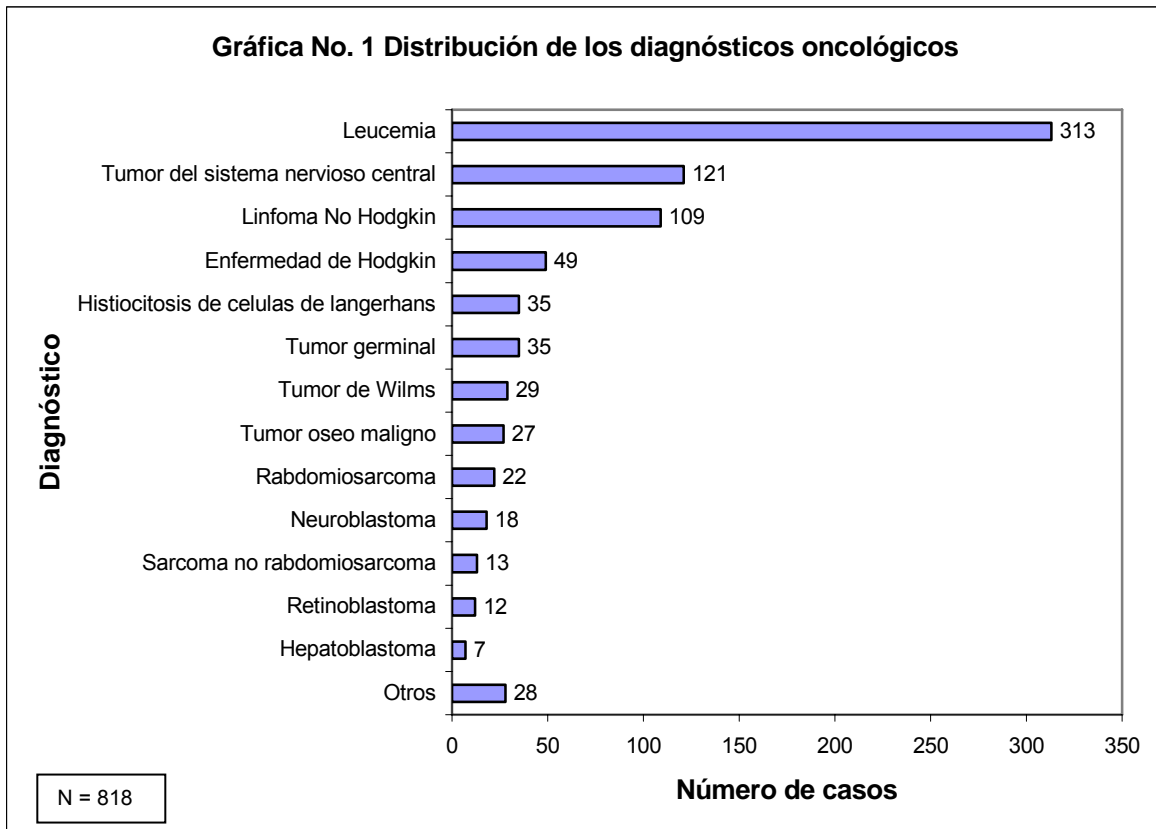
hendido (6.52%) y en el 50% de los casos restantes se encontraron otras alteraciones genéticas muy diversas)

Al momento de la consulta inicial, dos niños con diagnóstico de linfoma presentaban inmunodeficiencia debida a infección por VIH. Solamente un niño (0.12%) tenía síndrome premaligno consistente en síndrome mielodisplásico, en 297 (36.31%) no estaba el dato.

Un 3.18% (26) de los pacientes tenían antecedente de contacto con sustancias tóxicas y en un 33.86% (277) no estaba el dato. El 84.62% de estas sustancias fueron insecticidas y raticidas y el restante 15.38% fueron solventes.

Se encontró en 527 pacientes el promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico y fue 91.05 días, Desviación estándar (D.E) de 130.85 días, con un tiempo mínimo de 0 y uno máximo de 930 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 50 días.

En la gráfica No. 1 se puede observar la distribución de los diagnósticos realizados a los pacientes.



Todos los pacientes fueron evaluados y manejados por el Dr. Ernesto Rueda Arenas quien hizo el diagnóstico en un total de 288 niños, en los demás, la consulta inicial en la que se sospechó o se hizo el diagnóstico se realizó en diferentes instituciones.

Un total de 584 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia. En 45 pacientes aunque se ordenó el manejo con quimioterapia, no se pudo realizar por

diferentes causas como muerte, alta voluntaria del paciente y remisión espontánea.

Así mismo, un total de 183 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia. En 76 pacientes aunque se ordenó el manejo con radioterapia, no se pudo realizar por diferentes causas como siembras en SNC, muerte y alta voluntaria del paciente.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 59.90%, muerto en un 24.21%, perdido del seguimiento en un 11.12% y sin dato 4.77%.

A continuación se describen las principales características de cada uno de los tipos de cáncer que se presentaron con mayor frecuencia:

#### **LEUCEMIA:**

Hubo un total de 313 pacientes con Leucemia, de los cuales la información de la edad estaba en 310, con un promedio de 5.33 años, D.E de 3.46 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 14 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 4.5 años.

El 58.01% de los pacientes fueron hombres y el 41.99% mujeres. El 65.18% provenían de zona urbana, el 30.99% de zona rural y 3.83% no tenían la información.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que el 95.84% (310), contaba con la información y de estos, el 72.84% (228) provenía del Departamento de Santander, 13 (4.2%) pacientes no contaban con este dato. Ver tabla No. 8.

**Tabla No.8 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Leucemia**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y el Área Metropolitana	118	37.7
Otros Municipios de Santander	110	35.1
Otros Departamentos	70	22.4
Otro País	2	0.6
Sin dato	13	4.2
<b>TOTAL</b>	<b>313</b>	<b>100.00</b>

La edad promedio del padre fue 35.96 años (DE: 9.13 años) y de la madre 30.88 años (DE: 7.28 años).

El 23.96% (75) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontró que el más frecuente fue la leucemia (24%), también se encontraron otros como cáncer de colon, pulmón, gástrico, piel, mama, testículo, próstata e hígado. El 31.3% (98) de los pacientes no tenían este dato.

El 8.62% (27) de los niños con esta patología tenían antecedente personal o familiar de síndrome genético, siendo el Síndrome de Down el más frecuente (50.00%). El 32% (100) de los pacientes no tenían esta información.

No hubo niños con inmunodeficiencia. Un niño presentó síndrome premaligno consistente en síndrome mielodisplásico y 14 niños tenían antecedente de contacto con sustancias tóxicas (fumigantes y solventes).

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 42.54 días, Desviación estándar (D.E) de 48.92 días, con un tiempo mínimo de 0 y uno máximo de 400 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 30 días.

En la tabla No. 9 se puede observar la distribución de los tipos de enfermedad que presentaron los pacientes.

**Tabla No. 9 Distribución del tipo de enfermedad en pacientes con Leucemia**

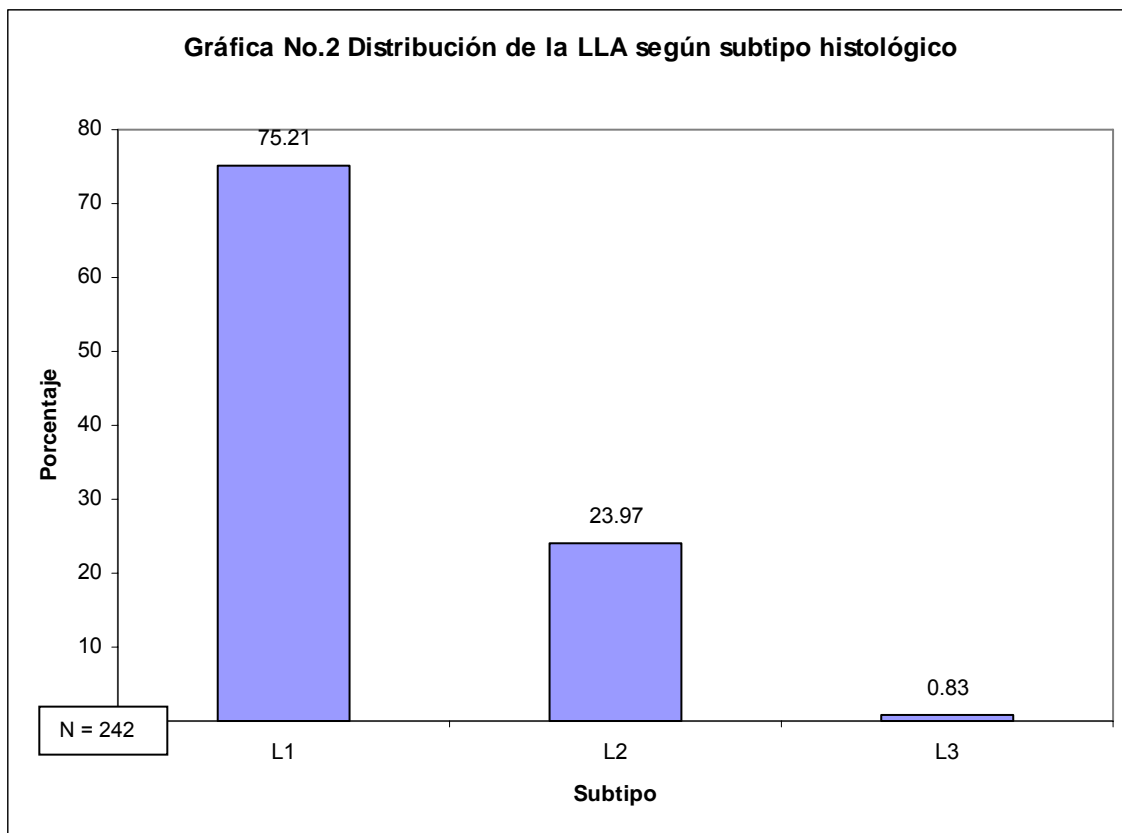
<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje %</b>
Leucemia linfoide aguda (LLA)	242	77.32
Leucemia mieloide aguda (LMA)	64	20.45
Leucemia mieloide crónica (LMC)	4	1.28
Bifenotípica	3	0.96
<b>TOTAL</b>	<b>313</b>	<b>100.0%</b>

Los pacientes diagnosticados como leucemia bifenotípica, fueron clasificados por morfología, ya que en ese momento no se contaba con la posibilidad de realizar

inmunofenotipo. La clasificación de los pacientes con LLA, LMA y LMC se muestra en las tablas No. 10, 11 y 12 y en las gráficas No. 2 y 3.

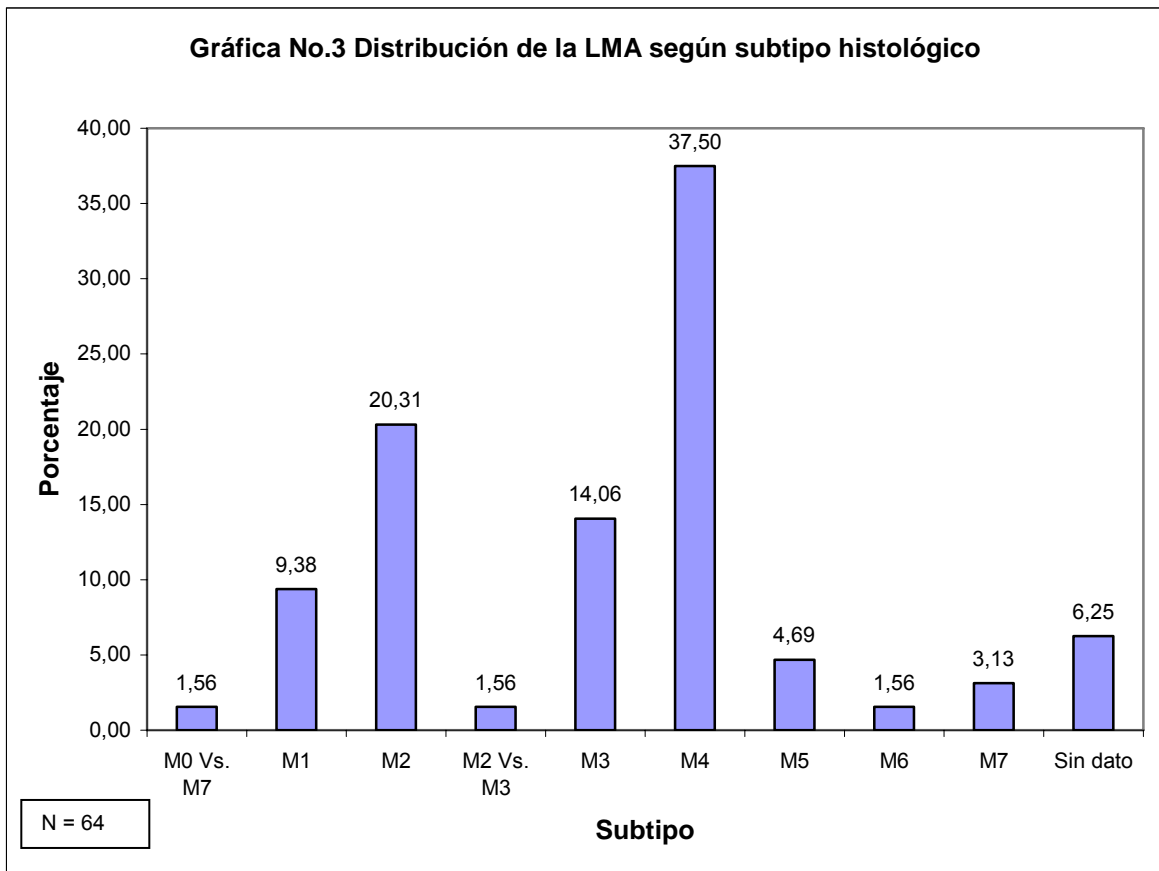
**Tabla No. 10 Distribución de la LLA según subtipo histológico**

<b>SUBTIPO</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje %</b>
L1	182	75.21
L2	58	23.97
L3	2	0.83
<b>TOTAL</b>	<b>242</b>	<b>100.0%</b>



**Tabla No. 11 Distribución de la LMA según subtipo histológico**

<b>SUBTIPO</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje %</b>
M0 Vs. M7	1	1.6
M1	6	9.4
M2	13	20.3
M2 Vs. M3	1	1.6
M3	9	14
M4	24	37.5
M5	3	4.7
M6	1	1.6
M7	2	3
Sin dato	4	6.3
<b>TOTAL</b>	<b>64</b>	<b>100.0%</b>



**Tabla No. 12 Distribución de la LMC según subtipo histológico**

<b>SUBTIPO</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje %</b>
Adulto	1	25.00
Juvenil	3	75.00
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>100.0%</b>

De los pacientes con leucemia 20 tenían inmunofenotipo, 2 con LMA y 18 con LLA.

Un total de 11 (3.51%) pacientes tuvieron compromiso del sistema nervioso central al diagnóstico y todos tenían leucemia linfocítica aguda.

Entre las complicaciones más frecuentes se encontraron la varicela en 4 pacientes y el síndrome de lisis tumoral en 12 pacientes. No hay datos de todos los pacientes que tuvieron SLT y además, la neutropenia severa febril que es la complicación más frecuente en los pacientes con leucemia no se encuentra registrada como complicación aunque se presenta tanto en LLA y LMA.

A todos los pacientes con LLA se les indicó tratamiento con quimioterapia; la mayoría recibieron protocolos basados en BFM y un grupo de 45 pacientes recibió quimioterapia con un esquema denominado TEXAS que se usó entre 1999 y 2002. Todos los pacientes con LMA fueron tratados con quimioterapia intensiva con esquema del INC.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 59.74%, muerto en un 29.39%, perdido del seguimiento en un 9.90% y sin dato 0.96%. En la tabla No. 13 se muestra la distribución del estado final por tipo de leucemia.

**Tabla No. 13 Distribución del estado final por tipo de leucemia**

<b>ESTADO FINAL</b>	<b>LLA</b>	<b>%</b>	<b>LMA</b>	<b>%</b>
Vivo	143	59.09	39	60.94
Muerto	73	30.17	18	28.13
Perdido	23	9.50	7	10.94
Sin dato	3	1.24	0	0.00
<b>TOTAL</b>	<b>242</b>	<b>100.00</b>	<b>64</b>	<b>100.00</b>

## **TUMOR DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:**

Los Tumores del Sistema Nervioso Central (TSNC), ocuparon el segundo lugar en frecuencia con 121 casos. El promedio de edad fue de 6.42 años, (DE 3,7 años) con una edad mínima de 0 y una máxima de 14 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 6 años.

La edad promedio de los padres de estos pacientes fue 36.12 años, DE 9.31 años y la edad promedio de las madres de estos niños fue 31.15 años, DE 6.84 años.

El 55.00% de los pacientes fueron hombres y el 45.00% mujeres. El 71.56% provenían de zona urbana y el 28.44% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes provienen de Bucaramanga y su área Metropolitana. y que 12 pacientes (10%) no tenían registrada esta información. Ver tabla No. 14.

**Tabla No. 14 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Tumor del Sistema Nervioso Central**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y área Metropolitana	48	39.67
Otros municipios de Santander	34	28.10
Otros Departamentos	29	23.97
Sin dato	10	8.26
<b>TOTAL</b>	<b>121</b>	<b>100.00</b>

El 28.1 % (34) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron: cáncer de cérvix (6), cáncer de seno (4), cáncer de colon (4), cáncer de SNC (3), cáncer gástrico (3), leucemia (2), Cáncer de pulmón (2) y 1 caso de cáncer de orofaringe, hepático, ovario, basocelular y melanoma) y 5 pacientes no tenían este dato.

Cuatro niños (3.3%) con esta patología tenían antecedentes personales o familiares de síndrome genético (Síndrome de Down)

No hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno y un niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 135.40 días, D.E 178.69 días, con un tiempo mínimo de 1 y uno máximo de

930 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 60 días.

En cuanto al tipo de TSNC su distribución se puede observar en la tabla 15.

**Tabla No. 15 Distribución del tipo de Tumor del SNC**

<b>Tipo de Tumor</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Meduloblastoma	31	26.27
Astrocitoma	28	23.73
Ependimoma	14	11.86
Tallo	14	1.69
Geminal	8	6.78
Craneofaringioma	6	5.08
Glioma	4	3.39
TNEP*	3	2.54
Meningioma	2	1.69
Desconocido	5	11.86
Ganglioglioma	1	0.85
Glioblastoma multiforme	1	0.85
Linfoma	1	0.85
Oligodendroglioma	1	0.85
Astroblastoma	1	0.85
Teratoide	1	0.85
<b>TOTAL</b>	<b>121</b>	<b>100.00</b>

\* TNEP: Tumor neuroectodérmico Primitivo

De los 5 pacientes con TSNC desconocidos 4 no tenían información respecto al tipo de tumor y en uno se perdió la patología.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 65.42% (70), muerto 26.17% (28) y perdido del seguimiento en un 8.41% (9). En 14 (11.6%) pacientes no se tiene esta información.

### **LINFOMA NO HODGKIN:**

El número total de Linfomas fue 109 pacientes, el promedio de edad de los pacientes fue 5.60 años, D.E 2,95 años, con una edad mínima de 1 y una máxima de 15 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 5 años.

El 71.03% de los pacientes fueron hombres y el 28.97% mujeres. El 59.62% provenían de zona urbana y el 40.38% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander y en 4 pacientes no se tenía este dato. Ver tabla No. 16.

**Tabla No. 16 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Linfoma**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y el Área Metropolitana	40	36.7
Otros Municipios de Santander	34	31.2
Otros Departamentos	31	28.4
Sin dato	4	3.7
<b>TOTAL</b>	<b>109</b>	<b>100.00</b>

La edad promedio del padre fue 35.00 años (DE: 7.90 años) y de la madre 29.69 años (DE: 6.27 años).

El 25.69% (28) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron leucemia, linfoma, cérvix, pulmón, gástrico, mama, próstata e hígado.

El 2.75% (3) de los niños con esta patología tenían antecedente personal o familiar de síndrome genético dado por agenesia de uréter (1), Síndrome de Down (1) y sindactilia (1).

El 1.83% (2) de los niños tuvieron inmunodeficiencia dada por infección con el Virus de la inmunodeficiencia humana. No hubo niños con síndrome premaligno y 3 niños tenían antecedente de contacto con sustancias tóxicas (fumigantes).

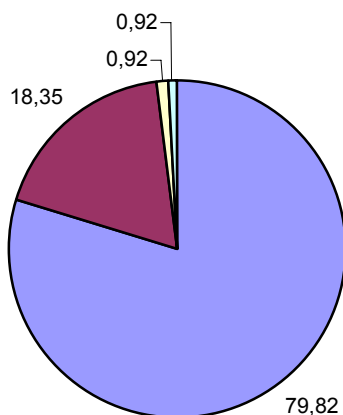
El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 62.47 días, D.E 64.94 días, con un tiempo mínimo de 2 y uno máximo de 270 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 30 días.

En la tabla No. 17 y en la gráfica No. 4 se puede observar la distribución del tipo histológico de la enfermedad que presentaron los pacientes.

**Tabla No. 17 Distribución del tipo histológico de la enfermedad en pacientes con Linfoma No Hodgkin**

<b>Tipo Histológico</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje %</b>
Indiferenciado	87	79.82
Linfoblástico	20	18.35
Células grandes	1	0.92
Paniculítico de células T	1	0.92
<b>TOTAL</b>	<b>109</b>	<b>100.0%</b>

**Gráfica No. 4 Distribución de los pacientes con Linfoma No Hodgkin según tipo histológico**

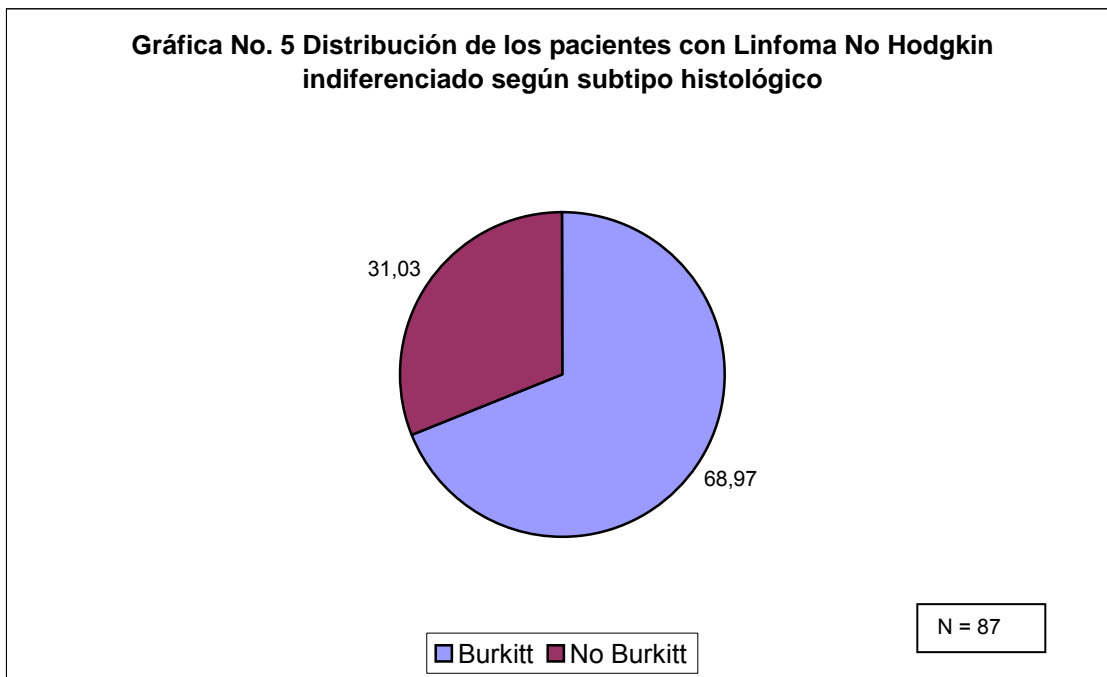


■ Indiferenciado ■ Linfoblástico ■ Células grandes ■ Panicular

N = 109

El paciente con linfoma de células grandes tenía el marcador Ki-1 positivo. El paciente con linfoma paniculítico era de células T. A un paciente con linfoma linfoblástico se le realizó inmunofenotipo y fue de precursores B. Los pacientes

con linfoma indiferenciado fueron subtipo Burkitt en un 68.97% (60 pacientes) y subtipo No Burkitt en un 31.03% (27 pacientes). Ver gráfica No. 5.



Un total de 69 pacientes de los 94 que tuvieron información sobre la localización de la enfermedad tenían compromiso a nivel abdominal, en los otros se encontraban comprometidas otras regiones como la mediastinal y la cervical. En las tablas No. 18, 19 y 20 se observa la localización de los Linfomas No Hodgkin por clasificación histológica.

**Tabla No. 18 Localización del linfoma en pacientes con Linfoma Linfoblástico**

<b>LOCALIZACIÓN</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Médula osea	4	20%
Cervical	3	15%
Mediastinal	3	15%
Mediastinal y cervical	3	15%
Rama isquiopúbica	1	5%
Sin dato	6	30%
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100.0%</b>

**Tabla No. 19 Localización del linfoma en pacientes con Linfoma Indiferenciado Burkitt**

<b>LOCALIZACIÓN</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Abdominal	48	80%
Nasofaríngeo	3	5%
Cervical	2	3.3%
Abdominal y mediastinal	1	1.7%
Vertebral	1	1.7%
Maxilar	1	1.7%
Sin dato	4	6.6%
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>100.0%</b>

**Tabla No. 20 Localización del linfoma en pacientes con Linfoma Indiferenciado No Burkitt**

<b>LOCALIZACIÓN</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Abdominal	20	74%
Nasofaríngeo	2	7.4%
Cervical	1	3.6%
Sin dato	4	15%
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>100.0%</b>

Entre las complicaciones se encontró que la más frecuente fue el síndrome de lisis tumoral (22.58%) y otras complicaciones reportadas incluyeron la presencia de abdomen agudo, compromiso del sistema nervioso central (SNC), invaginaciones intestinales, perforaciones intestinales, neutropenia y síndrome de vena cava superior.

Los pacientes con linfoma linfoblástico fueron tratados con protocolo basado en BFM; los indiferenciados con esquema COMP y en los últimos años un grupo de pacientes con linfomas indiferenciados muy extensos (estados III y IV) recibieron tratamiento con LMB-89; el paciente con linfoma de células grandes recibió LSA2L2 e igualmente otro paciente que fue reportado como linfoblástico pero con gran componente cutáneo. Adicionalmente, 14 pacientes recibieron tratamiento complementario con Radioterapia.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 53.40%, muerto en un 27.18% y perdido del seguimiento en un 19.42%. En las tablas No. 21, 22 y 23 se observa la condición final de los pacientes según el tipo histológico.

**Tabla No. 21 Condición final en pacientes con Linfoma Linfoblástico**

<b>CONDICIÓN</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
VIVO	8	40%
MUERTO	8	40%
PERDIDO	2	10%
SIN DATO	2	10%
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100.0%</b>

**Tabla No. 22 Condición final en pacientes con Linfoma Indiferenciado Burkitt**

<b>CONDICIÓN</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
VIVO	34	56.67%
MUERTO	11	18.33%
PERDIDO	12	20%
SIN DATO	3	5%
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>100.0%</b>

**Tabla No. 23 Condición final en pacientes con Linfoma Indiferenciado No Burkitt**

<b>CONDICIÓN</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
VIVO	12	44.44%
MUERTO	9	33.33%
PERDIDO	5	18.52%
SIN DATO	1	3.70%
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>100.0%</b>

**ENFERMEDAD DE HODGKIN:**

En los 46 pacientes con Enfermedad de Hodgkin, el promedio de edad fue de 7.47 años, D.E 2.86 años, con una edad mínima de 2 y una máxima de 15 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 7 años.

El 67.35% de los pacientes fueron hombres y el 32.65% mujeres. El 48.89% provenían de zona urbana y el 51.11% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander. Ver tabla No. 24.

**Tabla No. 24 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y el Área Metropolitana	14	30.44
Otros Municipios de Santander	23	50.00
Otros Departamentos	9	19.56
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100.00</b>

La edad promedio del padre fue 39.62 años (DE: 8.40 años) y de la madre 34 años (DE: 5.54 años).

El 28.2% (13) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron: cáncer de colon, pulmón, gástrico, piel, mama y linfoma.

El 2.17% (1) de los niños con esta patología tenían antecedente personal o familiar de síndrome genético (Síndrome de Down).

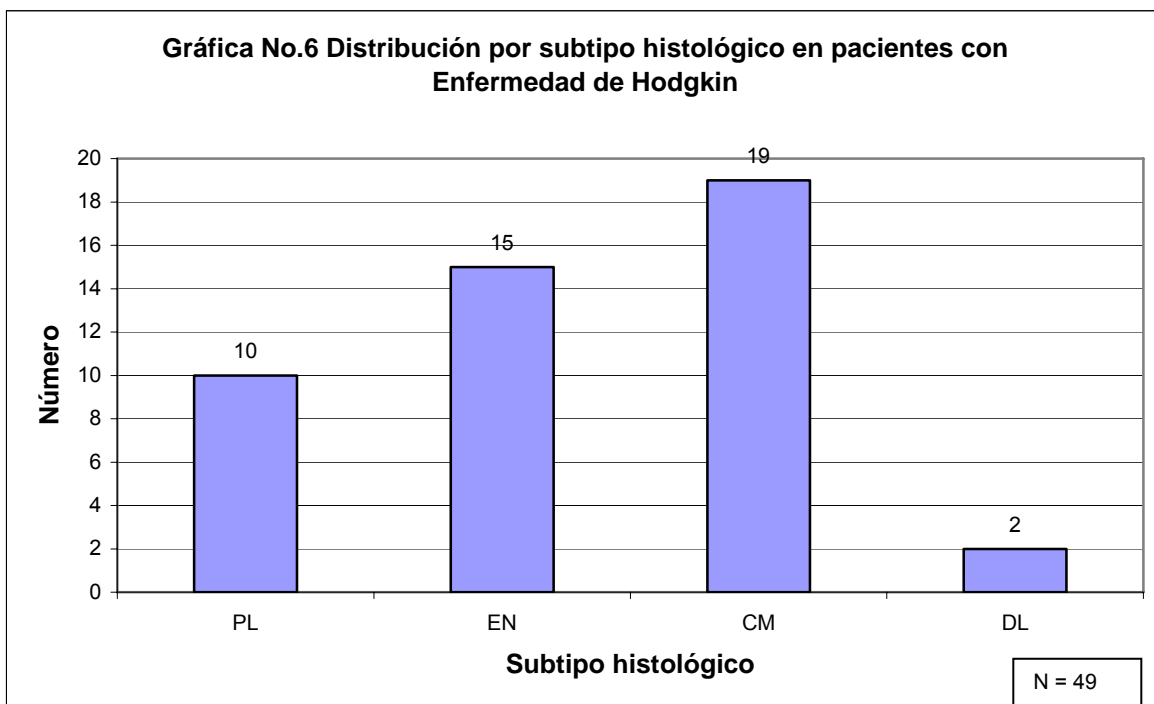
No hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno y un solo niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 237.78 días, D.E 218.37 días, con un tiempo mínimo de 45 y uno máximo de 730 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 150 días.

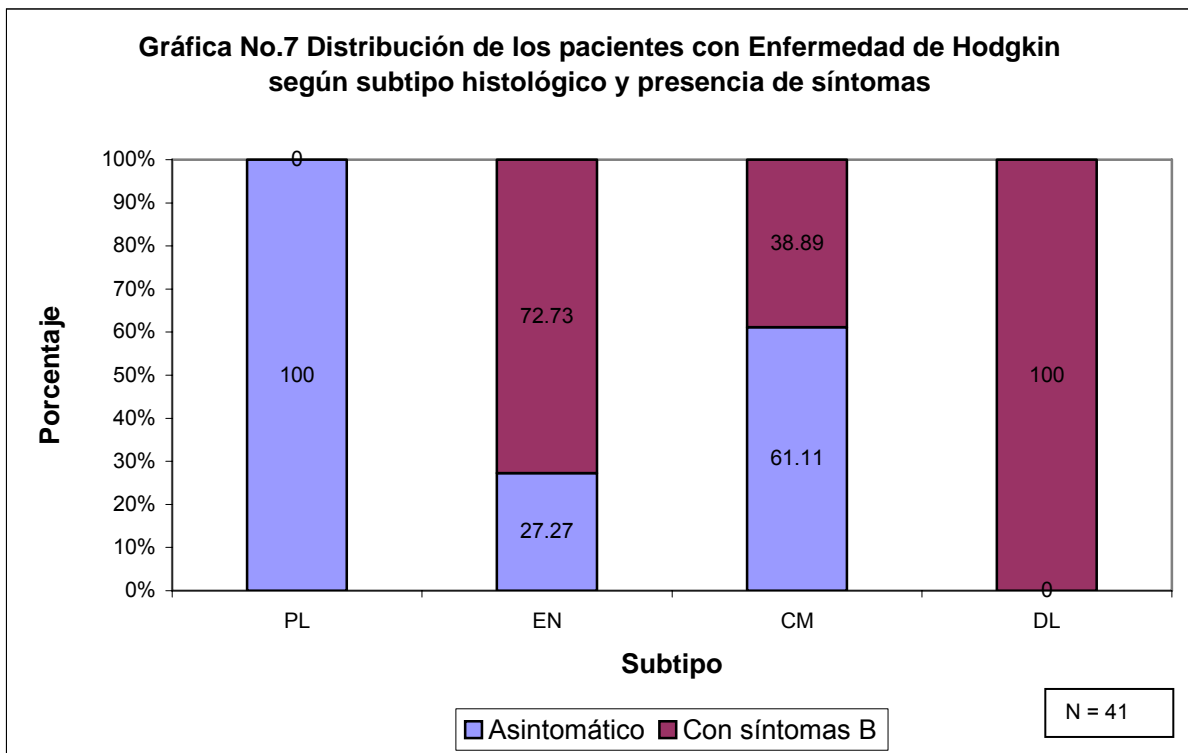
En la tabla No. 25 y en la gráfica No. 6 se puede observar la distribución de los subtipos histológicos de enfermedad de Hodgkin que presentaron los pacientes.

**Tabla No. 25 Distribución del subtipo histológico en pacientes con Enfermedad de Hodgkin**

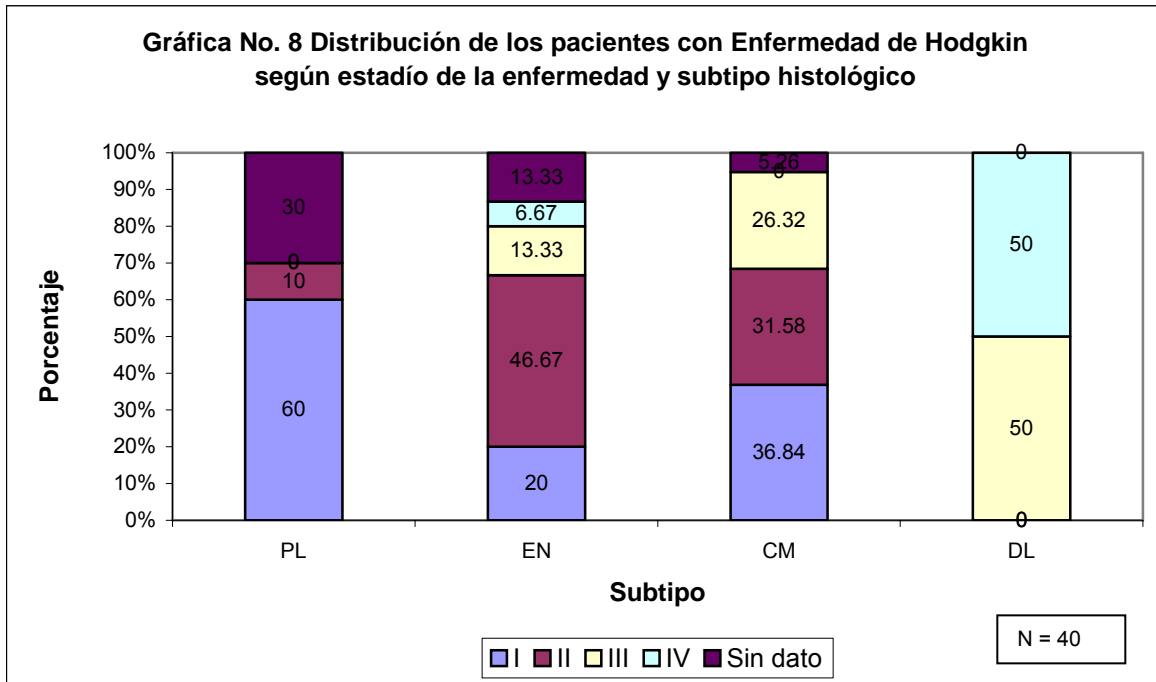
<b>Subtipo</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje %</b>
Predominio linfocitario (PL)	10	20.4
Esclerosis nodular (EN)	15	30.6
Celularidad mixta (CM)	19	38.8
Depleción linfocitaria (DL)	2	4.1
Sin dato	3	6.1
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>100.0%</b>



En la gráfica No. 7 se puede observar la distribución de los 41 pacientes que tenían información sobre subtipo histológico de Enfermedad de Hodgkin según la presencia de síntomas.



En la gráfica No. 8 se muestra la distribución de los 40 pacientes que tenían información sobre el estadio de la Enfermedad de Hodgkin y el subtipo histológico.



La mayoría de pacientes (82.05%) tenían localización cervical, los otros presentaron localización mediastinal, retroperitoneal e inguinal.

Un total de 41 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, siendo el esquema de tratamiento más frecuentemente usado OEPA (33.33%). Así mismo, un total de 13 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 83.33%, muerto en un 6.25% y perdido del seguimiento en un 10.42%.

## HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS (HCL)

Los 35 pacientes con HCL tuvieron un promedio de edad de 2.66 años, Desviación estándar D.E de 3.34 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 14 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 2 años.

El 65.71% de los pacientes fueron hombres y el 34.29% mujeres. El 81.82% provenían de zona urbana y el 18.18% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander y 2 pacientes no tenían esta información. Ver tabla No. 26.

**Tabla No. 26 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans**

Lugar de procedencia	Número	Porcentaje (%)
Bucaramanga y el Área Metropolitana	15	42.85
Otros Municipios de Santander	10	28.57
Otros Departamentos	8	22.85
Sin dato	2	5.71
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>100.00</b>

La edad promedio del padre fue 33.13 años (DE: 8.06 años) y de la madre 28.77 años (DE: 6.45 años).

El 25,71% (9) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron: cáncer de laringe, páncreas, cérvix, gástrico, leucemia y linfoma.

El 2.85% (1) de los niños con esta patología tenían antecedente personal o familiar de síndrome genético (Síndrome de Down).

No hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno ni con antecedente de contacto con sustancias tóxicas.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 129.36 días, D.E. de 163.47 días, con un tiempo mínimo de 0 y uno máximo de 730 días. La mitad de la población presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 60 días.

En la tabla No. 27 se puede observar la distribución de la localización topográfica de la enfermedad.

**Tabla No. 27 Distribución de la localización topográfica de la enfermedad en pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans**

<b>LOCALIZACIÓN</b>	<b>Número</b>
Ganglios	11
Huesos	23
Higado	5
Piel	9
Otros (oral, diseminado, etc.)	7

Un total de 22 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, siendo el esquema de tratamiento más frecuentemente usado LCH-II. Así mismo, un total de 6 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia. Un pequeño grupo de pacientes con enfermedad ósea localizada, se consideró tratado con el curetaje-biopsia realizado para diagnóstico.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 60.61%, muerto en un 12.12% y perdido del seguimiento en un 27.27%.

#### **TUMOR GERMINAL:**

Treinta y cinco pacientes tuvieron diagnóstico de Tumor Germinal con un promedio de edad de 6.79 años. D.E 4.80 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 16 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 7 años.

La edad promedio de los padres de estos pacientes fue 37.56 años, DE: 9.88 años de edad y la edad promedio de las madres de estos niños fue 33.41 años, DE: 8.47 años.

El 20.00% de los pacientes fueron hombres y el 80.00% mujeres. El 60.61% provenían de zona urbana y el 39.39% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes provienen de Otros Municipios de Santander diferentes a Bucaramanga y su área Metropolitana y 2 (5.71%) no tenían este dato. Ver tabla No. 28.

**Tabla No. 28 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Tumor Germinal**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y área Metropolitana	10	28.57
Otros municipios de Santander	16	45.71
Otros Departamentos	7	20.00
Sin dato	2	5.71
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>100.00</b>

El 31.74% (13) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron: 3 con cáncer de pulmón, 2 en cáncer gástrico y leucemia y 1 en cáncer de cervix, cáncer laríngeo, cáncer de próstata, cáncer hepático y Tumor del SNC.

Dos niños (5.71%) con esta patología tenían antecedentes personales o familiares de síndrome genético (Síndrome de Down). No hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno y ningún niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 128.65 días, D.E de 178.57 días, con un tiempo mínimo de 1 y uno máximo de 800 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 60 días.

De los 35 pacientes, en 34 se encontraron datos sobre el tipo de tumor germinal, los cuales se describen en la Tabla N° 29. De los tumores mixtos 2 fueron coriocarcinoma + tumor de seno endodérmico y el otro disgerminoma + tumor de seno endodérmico.

**Tabla No. 29 Distribución según tipo histológico de los pacientes con Tumor Germinal**

<b>Tipo histológico</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Teratoma maduro	12	34.28
Disgerminoma	7	20.00
Tumor Seno Endodérmico	7	20.00
Teratoma inmaduro	4	11.42
Mixto	3	8.57
Coriocarcinoma	1	2.85
Sin Dato	1	2.85
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>100.00</b>

El estado final de los pacientes fue vivo en un 85.71% (30), muerto un 2.86% (1) y perdido en el seguimiento 11.43% (4).

#### **TUMOR DE WILMS:**

El Tumor de Wilms (TW) se diagnosticó en 29 pacientes, los cuales tuvieron un promedio de edad de 3.27 años, D.E de 1.75 años, con una edad mínima de 1 y

una máxima de 7 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 3 años.

La edad promedio de los padres de estos pacientes fue 33.04 años, DE: 9.06 años de edad y la edad promedio de las madres de estos niños fue 30.58 años, DE: 7.78 años.

El 51.72% de los pacientes fueron hombres y el 48.28% mujeres. El 58.62% provenían de zona urbana y el 41.38% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes provienen de Bucaramanga y su área Metropolitana. Ver tabla No. 30.

**Tabla No. 30 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Tumor de Wilms**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y área Metropolitana	14	48.28
Otros municipios de Santander	10	34.48
Otros Departamentos	5	17.24
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100.00</b>

El 37.93% (11) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron: cáncer de cervix (2), cáncer gástrico (1), cáncer de garganta (1), cáncer de ovario (1), cáncer hepático (1), metástasis ósea (1), Tumor de Wilms (1), Tumor del SNC (1).

Cuatro niños con esta patología tenían antecedentes personales o familiares de síndrome genético (Síndrome de Down) (13.79%). No hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno y un niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 46.71 días, D.E de 43.78 días, con un tiempo mínimo de 1 y uno máximo de 180 días. La mitad de la población objeto de estudio tuvo un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 30 días.

El tipo histológico de TW se pudo establecer en 25 de los 29 casos, siendo 21 (84%) de histología favorable y 4 (16%) de histología desfavorable.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 81.48% (22), y muerto 18.52%. Ver distribución por estadío en las tablas No. 31 y 32.

**Tabla No. 31 Distribución de los pacientes con TW según estadio**

<b>ESTADÍO</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
I	7	24.14%
II	4	13.79%
III	11	37.93%
IV	5	17.24%
Sin dato	2	6.90%
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100.0%</b>

**Tabla No. 32 Condición final en pacientes con TW según estadio**

<b>CONDICIÓN</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
VIVO	6 (85.71%)	4 (100%)	7 (63.64%)	3 (60%)
MUERTO	1 (14.29%)	0	2 (18.18%)	2 (40%)
SIN DATO	0	0	2 (18.18%)	0
<b>TOTAL</b>	<b>7 (100%)</b>	<b>4 (100%)</b>	<b>11 (100%)</b>	<b>5 (100%)</b>

**TUMOR ÓSEO MALIGNO:**

En los 27 pacientes con diagnóstico de tumor Óseo maligno el promedio de edad fue 10.33 años, D.E de 2.91 años, con una edad mínima de 4 y una máxima de 15

años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 11 años.

La edad promedio de los padres de estos pacientes fue 39.2 años, DE: 9.58 años de edad y la edad promedio de las madres de estos niños fue 32.46 años, DE: 5.16 años.

El 65.38% de los pacientes fueron hombres y el 34.62% mujeres. El 62.50% provenían de zona urbana y el 37.50% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes provienen de Otros Departamentos diferentes a Santander y 4 (14.81%) pacientes no tenían esta información. Ver tabla No. 33.

**Tabla No. 33 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Tumor Óseo maligno**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y área Metropolitana	8	29.63
Otros municipios de Santander	5	17.24
Otros Departamentos	10	37.03
Sin dato	4	14.81
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>100.00</b>

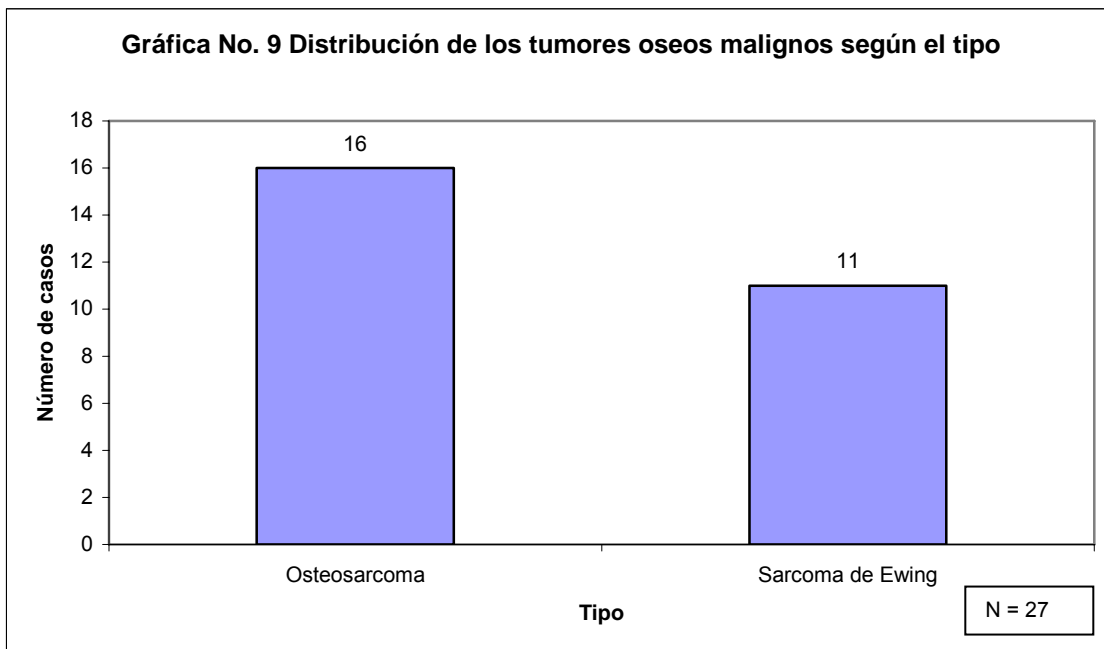
La ocupación de las madres de los niños con Tumor Óseo Maligno era, en su mayoría, Ama de casa (73.33%), y el resto se desempeñaban en oficios varios (26.67%).

El 37.03% (10) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron: cáncer de cérvix (1), cáncer gástrico (3), cáncer de Colon (1), cáncer de mama (1), cáncer uterino (1), cáncer hepático (2), cáncer Esófago (1), Linfoma (1).

Dos niños con esta patología tenían antecedentes personales o familiares de síndrome genético (Síndrome de Down). No hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno y un niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 137.05 días, D.E de 85.95 días, con un tiempo mínimo de 15 y uno máximo de 365 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 150 días.

Hubo 16 osteosarcomas y 11 sarcomas de Ewing. En la gráfica No. 9 se puede observar la distribución del tipo de tumor.



El estado final de los pacientes fue vivo en un 66.67% (16), muerto un 16.67% (4) y perdido en el seguimiento 16.67% (4).

### **RABDOMIOSARCOMA:**

En 22 pacientes con rhabdomyosarcoma (Número total) El promedio de edad fue 5.19 años, D.E de 3.53 años, con una edad mínima de 1 y una máxima de 13 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 4 años.

El 50.00% de los pacientes fueron hombres y el 50.00% mujeres. El 54.55% provenían de zona urbana y el 45.45% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander. Ver tabla No. 34.

**Tabla No. 34 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Rbdomiosarcoma**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y el Área Metropolitana	7	31.82
Otros Municipios de Santander	10	45.45
Otros Departamentos	5	22.73
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100.00</b>

La edad promedio del padre fue 32.27 años (DE: 7.98 años) y de la madre 32.12 años (DE: 7.75 años).

El 36.36% (8) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron leucemia, gástrico, próstata, páncreas y vesícula.

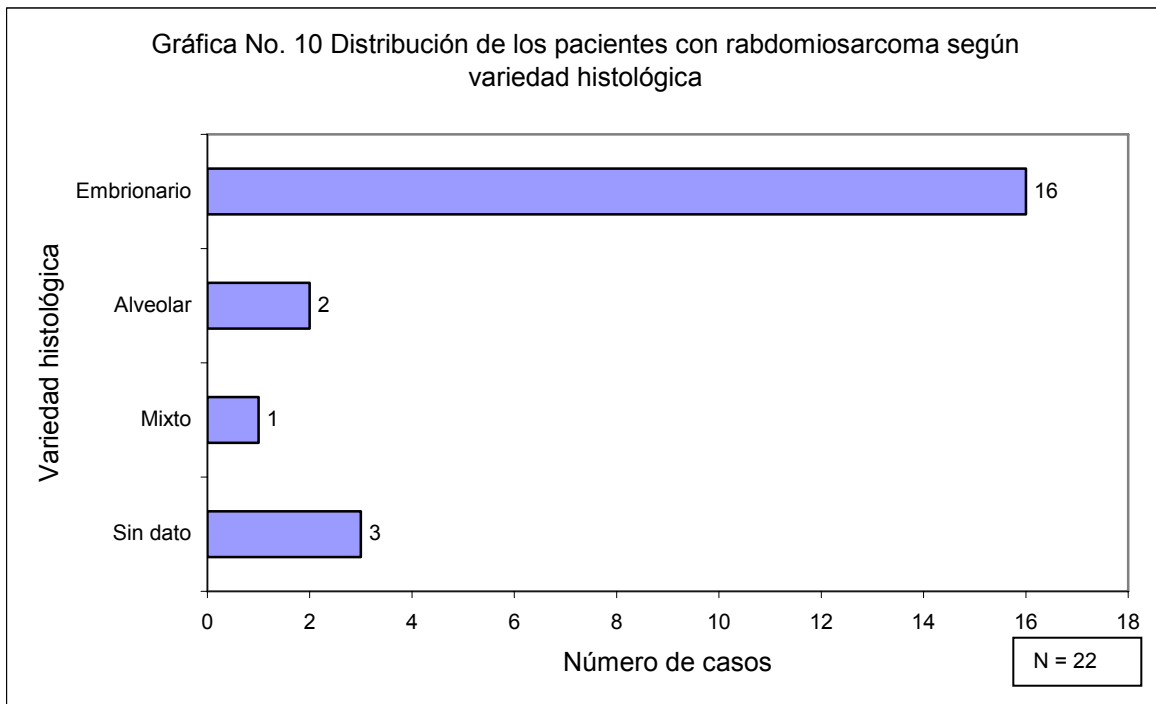
Un niño tuvo antecedente de síndrome genético dado por lesiones de piel. No hubo niños con inmunodeficiencia ni con síndrome premaligno y 1 niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas (fumigantes).

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 87.29 días, D.E de 96.33 días, con un tiempo mínimo de 8 y uno máximo de 300 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 35 días.

En la tabla No. 35 y en la gráfica No. 10 se puede observar la distribución de las variedades histológicas que presentaron los pacientes.

**Tabla No. 35 Distribución de las variedades histológicas de Pacientes con Rabdomiosarcoma**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje %</b>
Embrionario	16	72.72
Alveolar	2	9.09
Mixto	1	4.54
Sin dato	3	13.63
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100.0%</b>



En relación con la localización de la enfermedad tenían compromiso a nivel retroperitoneal, médula osea, muslos, paladar, región malar, abdominal, mediastinal, vejiga y vagina. No se reportaron complicaciones.

Un total de 20 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, 16 de ellos con el esquema VAC y 4 con el esquema VAIA. Así mismo, un total de 6 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia y 14 no tienen información al respecto.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 68.18%, muerto en un 27.27% y perdido del seguimiento en un 4.55%.

## NEUROBLASTOMA:

En 18 pacientes con neuroblastoma, el promedio de edad de los pacientes fue 2.19 años, D.E de 1.91 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 6 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 2 años.

El 56.25% de los pacientes fueron hombres y el 43.75% mujeres. El 78.57% provenían de zona urbana y el 21.43% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander. Ver tabla No. 36.

**Tabla No. 36 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Neuroblastoma**

Lugar de procedencia	Número	Porcentaje (%)
Bucaramanga y el Área Metropolitana	7	38.88
Otros Municipios de Santander	3	16.66
Otros Departamentos	3	16.66
Sin dato	5	27.77
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100.00</b>

La edad promedio del padre fue 32.40 años (DE: 7.07 años) y de la madre 26.67 años (DE: 5.73 años).

El 22.22% (4) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontró uterino, hepático y del SNC.

Ningún niño con diagnóstico de neuroblastoma tuvo antecedente de síndrome genético, inmunodeficiencia, síndrome premaligno ni contacto con sustancias tóxicas.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 79.91 días, D.E de 62.60 días, con un tiempo mínimo de 10 y uno máximo de 210 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 60 días.

Las localizaciones de la enfermedad incluyeron el retroperitoneo, abdomen, cuello, médula osea y senos paranasales. Entre las complicaciones se encontraron la neutropenia, la pancitopenia y el Síndrome de Horner.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, 9 de ellos con el esquema ENSG, 4 con (VCA), 1 con protocolo del nacional Cancer Institute (USA) y 4 no tienen dato sobre el esquema usado. Solamente 2 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 41.18%, muerto en un 58.82% y no hubo perdidos del seguimiento.

## RETINOBLASTOMA:

En 12 pacientes con retinoblastoma, el promedio de edad de los pacientes con retinoblastoma fue 2.41 años, D.E 0.99 años, con una edad mínima de 1 y una máxima de 4 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 3 años.

El 75.00% de los pacientes fueron hombres y el 25.00% mujeres. El 54.55% provenían de zona urbana y el 45.45% de zona rural.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander. Ver tabla No. 37.

**Tabla No. 37 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Retinoblastoma**

Lugar de procedencia	Número	Porcentaje (%)
Bucaramanga y área Metropolitana	4	33.33
Otros municipios de Santander	3	25.00
Otros Departamentos	4	33.33
Sin dato	1	8.33
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>100.00</b>

La edad promedio del padre fue 35.83 años (DE: 9.32 años) y de la madre 28.16 años (DE: 4.35 años).

El 18.66% (2) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontró un cáncer de garganta.

Ningún niño con esta patología tenía antecedente personal o familiar de síndrome genético (Síndrome de Down).

No hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno y un solo niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 284.37 días, D.E de 207.97 días, con un tiempo mínimo de 60 y uno máximo de 700 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 240 días.

Un paciente tenía localización bilateral de la enfermedad. Un paciente presentó compromiso de médula ósea, dos tenían afectado su ojo derecho, cuatro el ojo izquierdo, y uno tanto los ojos, como el sistema nervioso central y la médula.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 30.0%, muerto en un 60.0% y perdido del seguimiento en un 10.00%.

## **SARCOMA NO RABDOMIOSARCOMA:**

En 13 pacientes con sarcoma no rabdomiosarcomatoso, el promedio de edad de los pacientes con Sarcoma no Rabdomiosarcoma fue 5.77 años, D.E de 4.51 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 13 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 5 años.

La edad promedio de los padres de estos pacientes fue 37.0 años, DE: 8.67 años de edad y la edad promedio de las madres de estos niños fue 32.1 años, DE: 2.61 años.

El 53.85% de los pacientes fueron hombres y el 46.15% mujeres. El 30.77% provenían de zona urbana, el 61.54% de zona rural y en 7.69% (1 paciente) no se tenía la información.

En cuanto a la distribución, según el lugar de procedencia, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander. Ver tabla No. 38.

**Tabla No. 38 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Sarcoma no Rbdomiosarcoma**

<b>Lugar de procedencia</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Bucaramanga y área Metropolitana	6	46.15
Otros municipios de Santander	4	30.77
Otros Departamentos	3	23.08
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100.00</b>

El 23.08% (3) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica y el 38.46% (5) no tenía información al respecto. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontró cáncer de ovario, cérvix, próstata y mama.

Se obtuvo información sobre antecedente personal o familiar de síndrome genético, presencia de inmunodeficiencia, presencia de síndrome premaligno y contacto con sustancias tóxicas en 7 niños. Dos niños tenían antecedente de contacto con sustancias tóxicas, los otros antecedentes fueron negativos en todos los niños.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico, para los 6 niños que tenían este dato, fue 153 días, D.E de 127.95 días, con un tiempo mínimo de 33 y uno máximo de 365 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 120 días.

En cuanto al tipo de Sarcoma, su distribución se puede observar en la tabla 39.

**Tabla No. 39 Tipo de Sarcoma de los pacientes con Sarcoma no Rabdomiosarcoma**

<b>Tipo de Sarcoma</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Neurilemoma	3	23.08
Sarcoma de tejidos blandos	2	15.38
Dermatofibroma Protuberans	1	7.69
Hamartoma Fibroso	1	7.69
Histiocitoma Fibroso	1	7.69
Shwanoma	1	7.69
Liposarcoma Mixoide	1	7.69
Mixoma Odontogénico	1	7.69
Neurofibroma	1	7.69
Osteofibroma	1	7.69
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100.00</b>

Se encontró un paciente para cada una de las siguientes localizaciones: maxilar, mediastino posterior, muslo izquierdo, nervio óptico, región cervical izquierda, región deltoidea derecha, nasofaríngea, dedo pulgar izquierdo, tres pacientes con enfermedad de localización abdominal y dos sin información al respecto.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 76.92% (10), perdido del seguimiento en un 15.38% (2) y sin información en un 7.69% (1).

## HEPATOBLASTOMA:

El 57.14% de los pacientes con Hepatoblastoma eran mujeres y el 42.86% hombres. El 42.86% provenían de zona rural y el 57.14% de zona urbana.

En cuanto a la distribución, según el lugar de, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander. Ver tabla No. 40.

**Tabla No. 40 Distribución por lugar de procedencia de los pacientes con Hepatoblastoma**

Lugar de procedencia	Número	Porcentaje (%)
Bucaramanga y área Metropolitana	3	42.86
Otros municipios de Santander	3	42.86
Otros Departamentos de Colombia	1	14.29
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>100.00</b>

La edad promedio de los niños con hepatoblastoma fue de 1.57 años (DE: 1.71 años). La edad promedio de los padres fue 35.66 años (DE: 10.61 años) y de la madre 30.28 años (DE: 8.71 años).

El 14.29% (1) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontró un cáncer de mama.

El 14.29% (1) de los niños con esta patología tenían antecedente personal o familiar de síndrome genético (Síndrome de Down) y un niño presentó un antecedente familiar (primo) de malformaciones.

Ningún niño presentó antecedentes de inmunodeficiencia, ni síndrome premaligno y un solo niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 48.75 días, Desviación estándar (D.E) de 49.56 días, con un tiempo mínimo de 15 y uno máximo de 120 días. La mitad de la población objeto de estudio presentó un tiempo de evolución de la enfermedad menor de 30 días.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con Doxorubicina + Cis-Platino y a todos se les realizó cirugía.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 57.14%, muerto en un 42.86%.

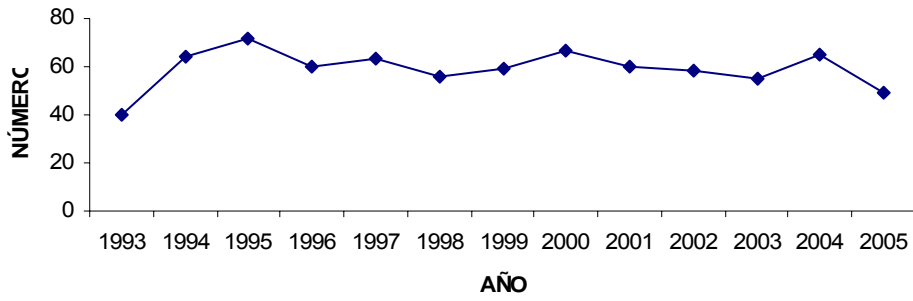
En la tabla No. 41 se puede observar la distribución de las patologías incluidas en la categoría de "otros".

**Tabla No. 41 Patologías clasificadas como “otros”**

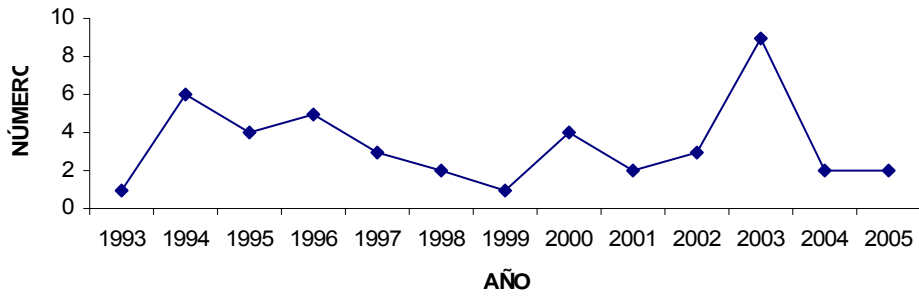
<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje %</b>
Blastoma pulmonar	1	3.57
Carcinoma nasofaríngeo	1	3.57
Carcinoma suprarrenal	4	14.28
Mesotelioma peritoneal y pleural	1	3.57
Nefroma mesoblastico	1	3.57
Pancreatoblastoma	2	7.14
Seudotumor inflamatorio	2	7.14
Síndrome mielodisplásico	2	7.14
Tumor carcinoide	2	7.14
Tumor de célula pequeña redonda y azul	4	14.28
Tumor neuroectodérmico primitivo	8	28.58
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100.0%</b>

En las gráficas siguientes (11 a 25) se puede observar la tendencia del cáncer en general y por cada uno de los tipos de cáncer:

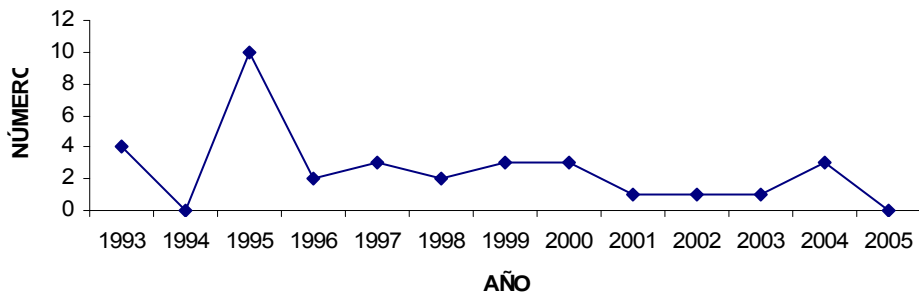
**Gráfica No. 11 TENDENCIA DE LA MORBILIDAD POR CÁNCER**

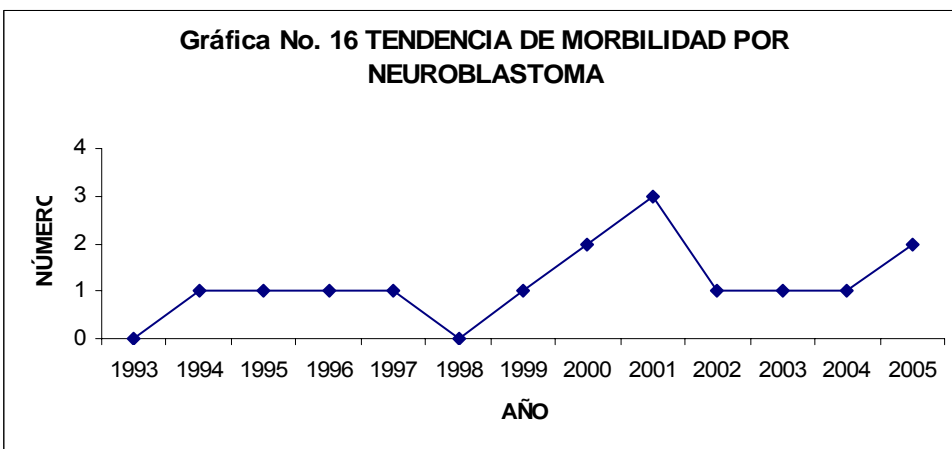
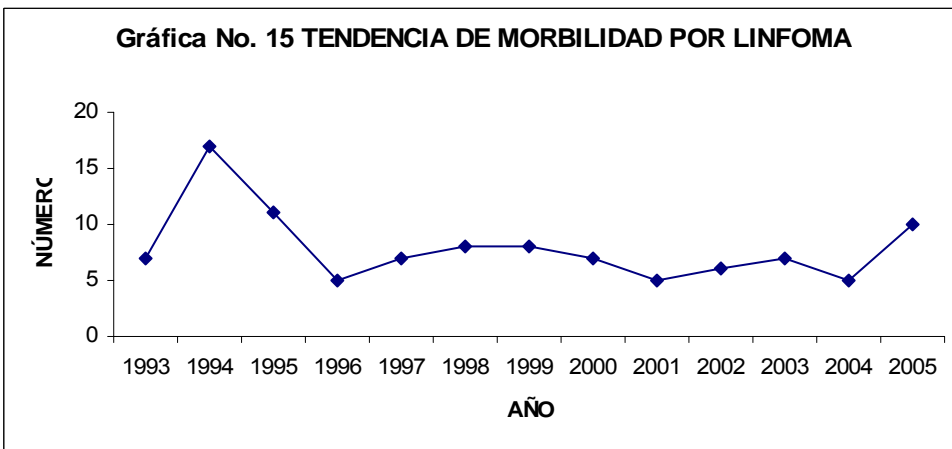
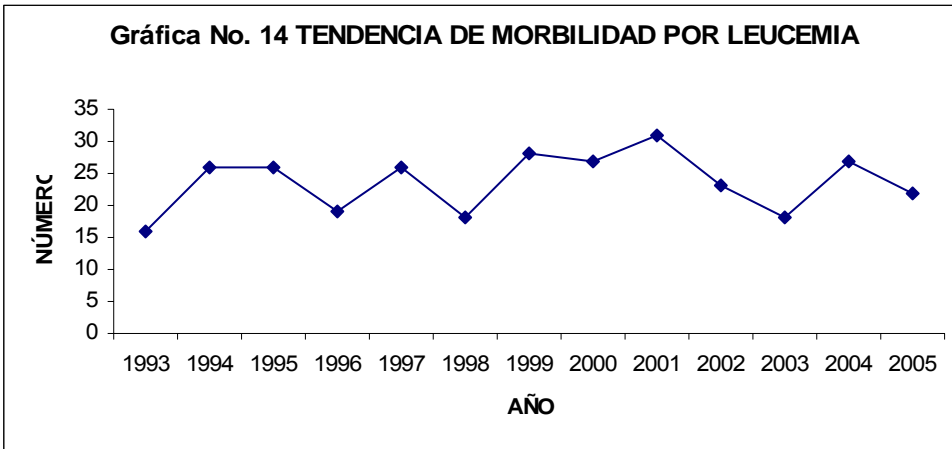


**Gráfica No. 12 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR ENFERMEDAD HODGKIN**

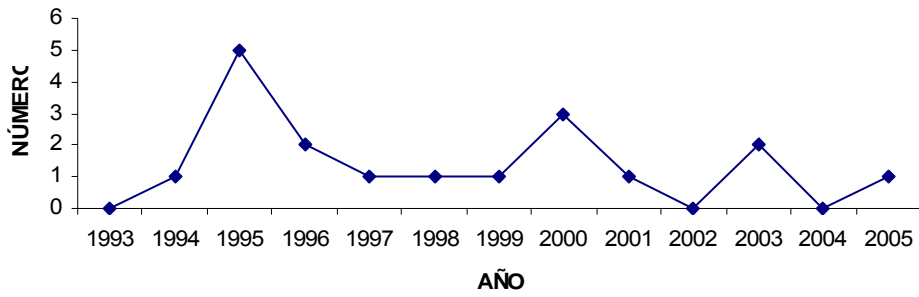


**Gráfica No. 13 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS**

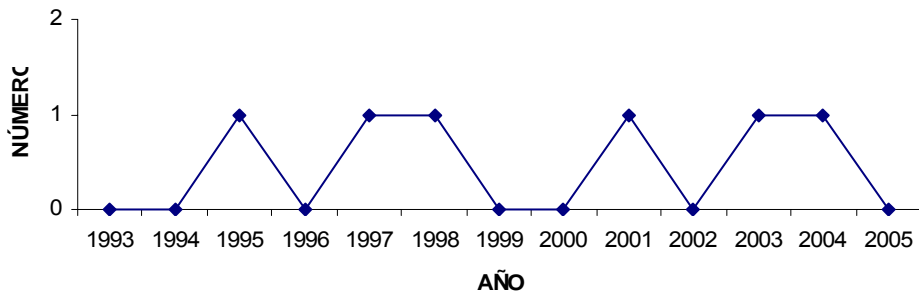




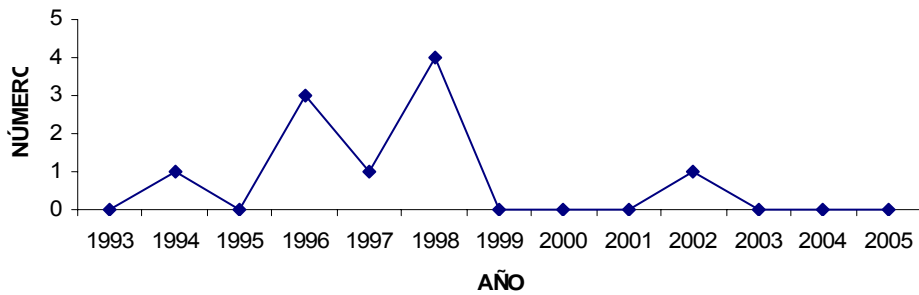
**Gráfica No. 17 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR RABDOMIOSARCOMA**



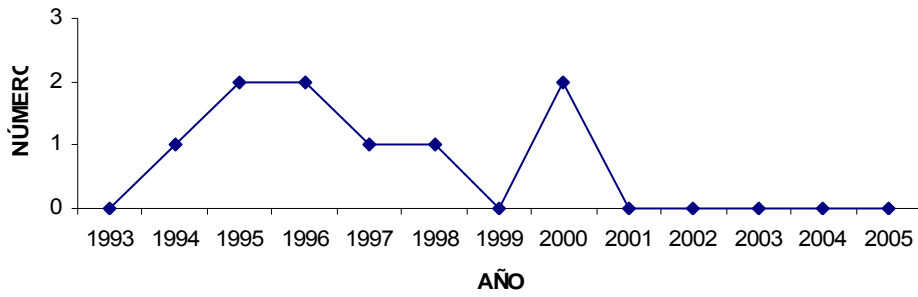
**Gráfica No. 18 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR HEPATOBLASTOMA**



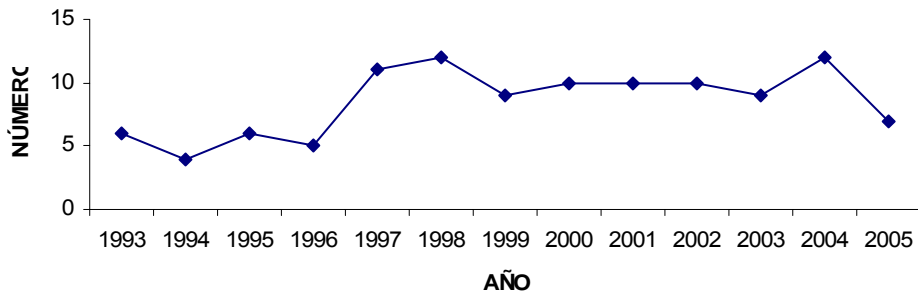
**Gráfica No. 19 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR RETINOBLASTOMA**



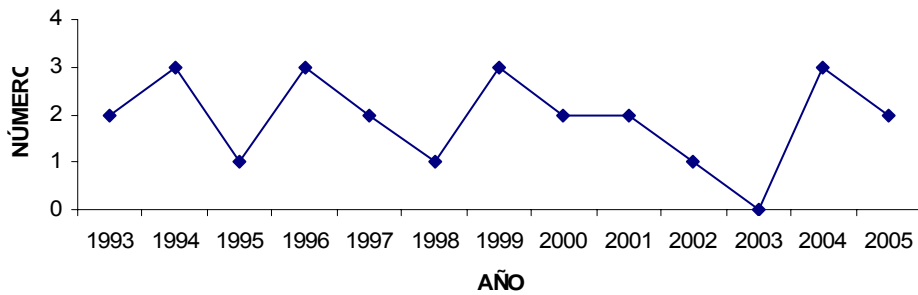
**Gráfica No. 20 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR SARCOMA NO RABDOMIOSARCOMA**



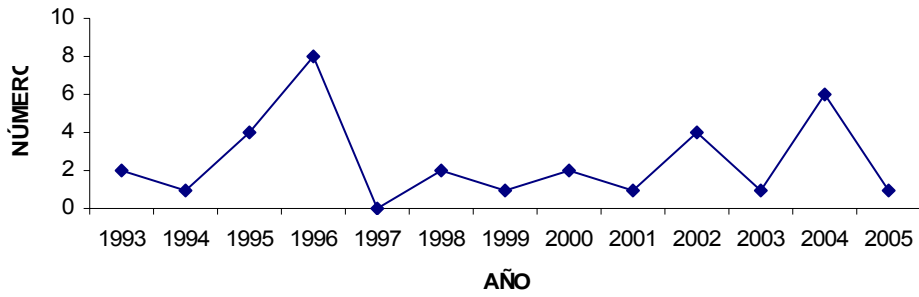
**Gráfica No. 21 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR TUMOR DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**



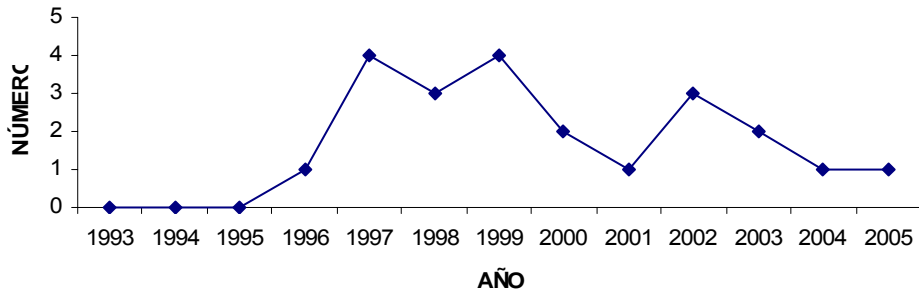
**Gráfica No. 22 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR TUMOR DE WILMS**



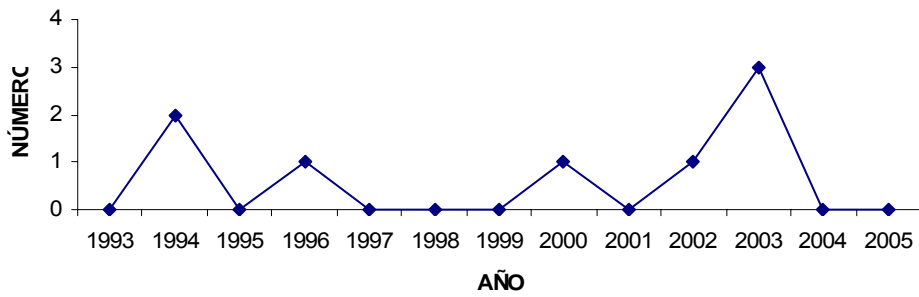
**Gráfica No. 23 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR TUMOR GERMINAL**



**Gráfica No. 24 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR TUMOR ÓSEO MALIGNO**



**Gráfica No. 25 TENDENCIA DE MORBILIDAD POR TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO**



## 8. DISCUSIÓN

La incidencia del cáncer en la población global es un dato generalmente desconocido, a excepción de determinados territorios donde existen registros de cáncer. Sin embargo, la mortalidad por cáncer esta disponible a partir de las estadísticas de mortalidad, basadas en los certificados de defunción y por ende, solo reflejan los casos con cáncer que finalmente mueren por esta enfermedad (8).

En Colombia, según el registro poblacional de Cali (5), de 1977 a 1981, la incidencia de cáncer en menores de 15 años fue de 137/1.000.000 para hombres y de 97/1.000.000 en mujeres. Para 1999, según los datos obtenidos por el DANE (6), el cáncer pediátrico era la primera causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años con 404 decesos (12,3%) y la segunda en la mortalidad global pediátrica después de las muertes violentas con 1.611 (49.3%) casos.

Existe el registro del Instituto Nacional de Cancerología (INC), centro especializado y de referencia en el manejo de patologías oncológicas, publicado por Terselich G et al (7) quienes revisaron las historias clínicas de 3641 niños y adolescentes consultantes. Sus resultados son útiles para mostrar la caracterización del comportamiento epidemiológico de las neoplasias pediátricas malignas en nuestro país y por eso servirán de marco de referencia a nuestros hallazgos.

En relación a las variables sociodemográficas se encontró gran similitud en el comportamiento del cáncer al comparar los datos obtenidos por el INC y los resultados del presente estudio. El grupo de edad con mayor frecuencia se presentó en el de 0 – 4 años con 1234 casos (33,9%), en tanto, la mitad de la

población objeto de este estudio eran niños menores de cinco años con un promedio de 5.6 años, DE de 3.7 años. En ambos estudios hubo predominio del sexo masculino 58% vs. 57% en el INC.

La procedencia mostró una tendencia parecida. Categorizada como rural y urbana según la distribución política del país, la población a estudio en un 60.88% provenían de la zona urbana, 33.37% zona rural y en el 5.75 no había información al respecto. Así mismo los datos obtenidos del INC muestran mayor afluencia de pacientes del área urbana 74% que del área rural 26%.

La distribución por diagnóstico mostró, tanto en el estudio del INC, como en el nuestro fue mayor para las Leucemias y los linfomas (Enfermedad de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin).

## **LEUCEMIAS**

En el INC y en nuestro estudio las leucemias son la neoplasia mas observada con 1044 casos (28.6%) y 313 (38.26%) respectivamente. En ambos estudios se presentó la mayor frecuencia de casos en niños menores de 4.5 años con predominio masculino.

La LLA es la enfermedad maligna más frecuente en pediatría, corresponde a una cuarta parte de todos los cánceres en niños y al 85% de todos los casos de leucemias en niños. (14,15,16,17). Estados Unidos tiene una incidencia de 3 a 4 casos por 100.000 niños blancos, ósea, se diagnostican cada año entre 2.500 a 3.500 niños con LLA; además es su segunda causa de muerte en la población de 1 a 19 años, solo superada por las muertes por accidentes (15).

La incidencia de LLA encontrada en Colombia es muy similar a la de Estados Unidos (17). En México es la segunda causa de muerte en la población entre 1 y 14 años a partir del año 2000, y muestra una tasa de 63.7 por millón de niños menores de 15 años (15). En Chile tiene una incidencia anual de 2.5 a 3 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años (18). El pico de incidencia está entre los 2 y 5 años de edad. Es más frecuente por género masculino sobre todo en la edad puberal o si la leucemia es de células T, pero no se ha establecido un papel de las hormonas sexuales en la leucemogénesis.

También se ha observado una distribución geográfica diferente. Por ejemplo la LLA es relativamente rara en África del Norte y Medio Oriente, y el linfoma no Hodgkin es la neoplasia más frecuente en esta región. En India y China la LLA es un poco mas común, pero su incidencia sigue siendo mas baja que en el Este (14).

Solo un 5% de los casos de LLA se asocian a síndromes genéticos. (19). La trisomía 21 tiene 15 veces más riesgo de presentar leucemia que los niños normales (13,17). Se considera que uno de cada 95 niños con síndrome de Down va a padecer una leucemia, 65% de ellas son linfoblásticas. El 10 % de los pacientes con síndrome ataxia-telangiectasia presentarán leucemia o linfoma antes de los 15 años (19). El 8.62% (27) de los niños con esta patología tenían antecedente personal o familiar de síndrome genético, siendo el Síndrome de Down el más frecuente (50.00%). El 32% (100) de los pacientes no tenían esta información.

En la mayoría de estudios al igual que en este reporte, La LLA tipo L1 es la más común en la población pediátrica (22). Seguida en frecuencia por la LLA tipo L2, La LLA tipo L3 se presenta por lo general en pacientes menores de 12 años, indistintamente de cualquier sexo.

A nivel global la curación en la LLA es de 80% aproximadamente. Sin embargo, esto depende de los hallazgos clínicos y de laboratorio ya descritos. En general, el pronóstico de los niños de 1 a 10 años es bueno, los adolescentes tienen un pronóstico intermedio y los lactantes menores de un año, tienen una tasa de curación alrededor del 30%.

Vergara Domínguez y cols (23) encontraron en Cuba que pacientes tratados con protocolo tipo BFM tienen una supervivencia global del 84% en pacientes de riesgo estándar o bajo, 75% en riesgo intermedio y 28% en riesgo alto. En nuestro estudio, a todos los pacientes con LLA se les indicó tratamiento con quimioterapia; la mayoría recibieron protocolos basados en BFM y un grupo de 45 pacientes recibió quimioterapia con un esquema denominado TEXAS que se usó entre 1999 y 2002. Todos los pacientes con LMA fueron tratados con quimioterapia intensiva con esquema del INC.

Hussein y cols. (25) utilizando el protocolo del St. Jude Children's Research Hospital para leucemia de alto riesgo, tuvieron una supervivencia libre de eventos del 71.8% en leucemia de precursores B, comparado con 46.7% de fenotipo de células T.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 59.74%, muerto en un 29.39%, perdido del seguimiento en un 9.90% y sin dato 0.96%. con mayor número de condición final vivos en la LLA y en la LMA.

## **TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Los tumores primarios de Sistema Nervioso Central (SNC) constituyen, la segunda neoplasia maligna más frecuente en niños y adolescentes (34-35) a nivel global y

en nuestro estudio. Cada año se diagnostican alrededor de 2200 casos nuevos, lo que representa una incidencia global anual de 28 casos por millón de niños, mayor en lactantes y niños menores de 7 años.

En los Estados Unidos es de 4 casos por 100.000 en niños menores de 5 años, disminuyendo a 2.2 casos por 100.000 en niños entre los 15 y 20 años de edad.(36), siendo más alta en la mayoría de los países occidentales a lo largo de Norteamérica, Europa y Oceanía alcanzando 30 por millón de personas/año, comparada con Sur América 18 por millón, África 10 por millón y Asia 15 por millón, con un exceso masculino en la incidencia a lo largo del mundo 1,2 a 1. (34).

La Organización Mundial de la Salud en su clasificación de tumores del SNC incluye 5 tumores de SNC que representan el 80% de de los tumores cerebrales pediátricos (astrocitoma pilocítico juvenil, meduloblastoma, tumor neuroectodérmico periférico (PNET), astrocitoma difuso, ependimomas y craneofaringiomas) (37).

En el INC, los más frecuentes fueron el tumor neuroectodérmico primitivo con 78 pacientes (32.8%) y el astrocitoma con 61 pacientes (26.9%) y entre los dos representan el 59.6% de todas las neoplasias cerebrales, todos los casos se distribuyeron homogéneamente entre los 0 y 14 años, en cuanto al género solo reportan predominio masculino para el tumor neuroectodérmico.

En nuestro grupo de pacientes, el tumor más frecuente fue el meduloblastoma y el astrocitoma con 31 y 28 pacientes respectivamente para un total porcentual de 50% de la población con TSNC, en tanto, el tumor neuroectodérmico primitivo ocupó el octavo lugar en orden descendente (3 pacientes).

Con una frecuencia igual (14 pacientes) se encontraron los tumores de tallo y los ependimomas, y en 5 (11.86%) pacientes no se conoció la histología del tumor, por falta de los datos en 4 y pérdida de la patología en 1.

La distribución de la edad fue diferente, el promedio fue 6.42 años, (D.E de 3.70 años), con una edad mínima de 0 y una máxima de 14 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 6 años. Con preferencia por el género masculino 55.00%, en tanto que el grupo de edad de mayor frecuencia en el reporte del INC fue de 0 – 4 años.

No se comprende bien la etiología de los tumores pediátricos infantiles. Se observa predominio en varones del meduloblastoma y ependimoma. Un 5% de los casos se relaciona con síndromes familiares o hereditarios asociados con una mayor incidencia de tumores cerebrales. La exposición craneal a la radiación también incrementa el riesgo (37). De nuestros pacientes Cuatro niños con esta patología tenían antecedentes personales o familiares de síndrome genético (Síndrome de Down) (5.26%). No hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno y un niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas.

Los astrocitomas para la OMS constituyen el 40% de los tumores de SNC. Cuando su resección es parcial (<90%), la supervivencia global disminuye a un 50 – 95%, en función de la localización anatómica del tumor (41). Perez y cols (44), realizaron un estudio retrospectivo de 67 pacientes con neoplasias astrogliales malignas operados en el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) entre los años 1983 y 1992 en Cuba. La media del tiempo de supervivencia fue de 17,8 meses y no se encontró diferencia significativa entre el tipo de tratamiento quirúrgico realizado, la clasificación histopatológica del tumor y el tiempo de sobrevida.

La entidad de mayor frecuencia en el INC fue el tumor neuroectodérmico primitivo que agrupa el Meduloblastoma y los TNEP propiamente dichos; en nuestro estudio son discriminados esos 2 diagnósticos y el Meduloblastoma ocupa el primer lugar entre los TSNC. Para la OMS los tumores embrionarios comprenden el 20 – 25% de los tumores de SNC, con incidencia en niños menores de 3 años de 11.6 a 10.2 por millón (46) y entre ellos, el meduloblastoma es la neoplasia mas frecuente (90%), con localización cerebelar, con preferencia en varones y con un pico de incidencia en edades de 3 a 4 años. La terapéutica multimodal y la cirugía como pilar fundamental del tratamiento, con mayor sensibilidad a la quimioterapia que a la radioterapia y con el uso de la neuroradiología, ha conseguido mejorar la supervivencia hasta en un 60 – 70% (47). El estado final en el grupo a estudio fue vivo en un 65.42% (70), muerto 26.17% (28) y perdido del seguimiento en un 8.41% (9), en 14 pacientes (11.6%) no se tiene información al respecto.

## **LINFOMA**

Es el tercer cáncer más frecuente en los niños en Estados Unidos, con una incidencia anual de 13 a 14 por millón de niños. Los dos tipos principales de linfoma son: la Enfermedad de Hodgkin y el Linfoma no Hodgkin (LNH), (26).

Los linfomas no hodgkin en niños, tienen una incidencia de 5 al 7% de las enfermedades neoplásicas en niños de Europa y Estados Unidos y constituyen el 60% de los linfomas. Con una razón masculina a femenina de 2.5:1 y un pico de edad de 5 – 15 años (31). En el grupo a estudio la mitad de la población presentó una edad menor de 5 años.

En el reporte del INC y en la población estudiada es mas frecuente el linfoma no hodgkin (37.42%) comparado con la Enfermedad de Hodgkin (15.40%)

El comportamiento de los linfomas no Hodgkin fue similar al descrito globalmente con preferencia masculina en el 71.03%. El 1.83% (2) de los niños tuvieron inmunodeficiencia dada por infección con el Virus de la inmunodeficiencia humana. No hubo niños con síndrome premaligno y 3 niños tenían antecedente de contacto con sustancias tóxicas (fumigantes).

Con base en la clasificación del National Center Institute según su histología (26), mostró una distribución de mayor a menor frecuencia, el linfoma indiferenciado, linfoblástico, células grandes y paniculítico de células T. Los pacientes con linfoma indiferenciado fueron subtipo Burkitt en un 68.97% (60 pacientes) y subtipo No Burkitt en un 31.03% (27 pacientes).

La localización abdominal fue la más frecuentemente descrita en la literatura (32) y en el informe del INC sin tener en cuenta la clasificación según tipo histológico. En este estudio, la ubicación más frecuente para el linfoma linfoblástico fue la médula ósea 4 (20%) pacientes, al igual que el 80% de los pacientes a nivel global (26 – 32). Para el linfoma indiferenciado tipo Burkitt y no Burkitt fue el abdomen en 48 (80%) y 20 (74%) pacientes respectivamente.

El síndrome de lisis tumoral (hiperpotasemia, hiperuricemia, hiperfosfuremia con hipocalcemia) es una complicación frecuente tras el tratamiento inicial de la enfermedad diseminada, que amenaza la supervivencia del paciente. En nuestro estudio se encontró con una frecuencia de (22.58%) y otras complicaciones reportadas incluyeron la presencia de abdomen agudo, compromiso del sistema nervioso central (SNC), invaginaciones intestinales, perforaciones intestinales, neutropenia y síndrome de vena cava superior.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 53.40%, muerto en un 27.18% y perdido del seguimiento en un 19.42%, sin encontrar información en 2(10%). Según la clasificación histológica la supervivencia se distribuyó en los linfomas linfoblásticos en 8(40%) pacientes, en los linfomas indiferenciados, Burkitt 34 (56.67%) y No Burkitt 12 (44.44%).

La enfermedad de Hodgkin representa en Estado Unidos, un 5% de los cánceres en pacientes menores de 15 años y un 15% en personas de 15 – 19 años, con una proporción de incidencia entre la raza negra y la blanca de 1,6. En los países industrializados esta enfermedad muestra su máxima incidencia en adolescentes y adultos jóvenes mientras en los países en vía de desarrollo es más frecuente en niños pequeños. En el momento del diagnóstico los pacientes menores de 10 años muestran mayor frecuencia el sexo masculino, pero en la adolescencia la incidencia es similar en ambos sexos (27).

En el estudio del INC se encontró mayor incidencia en niños de 5 – 9 años de edad 45.3% comparado con el porcentaje para los menores de cinco años 14.4%, con mayor predominio del sexo masculino (7). En nuestra casuística el linfoma de Hodgkin tuvo características similares a las descritas en el reporte del INC mostrando que el promedio de edad de los pacientes fue 7.47 años, DE de 2.86 años, con una edad mínima de 2 y una máxima de 15 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 7 años con preferencia masculina (67.35%).

Respecto al lugar de procedencia al ser descrito de manera general se encontró con mayor afluencia urbana en el estudio del INC y en el nuestro. Sin embargo, al discriminar por patologías oncológicas, en esta entidad en la población estudiada la procedencia con mayor frecuencia fue la del área rural con 51.11%.

De acuerdo con la clasificación histológica, predominó la esclerosis nodular (63.5%) en el INC (7), mientras, en nuestro estudio la categoría más frecuente fue la celularidad mixta (38.8%), conservando una mínima variación con la esclerosis nodular 30.6%.

El antecedente de inmunodeficiencia previa, congénita o adquirida, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad de Hodgkin. Una predisposición genética a la exposición de un mismo agente etiológico podría justificar el riesgo mayor observado en los gemelos y familiares de primer grado de enfermos que puede ser 3-7 veces superior (27). En la población a estudio no hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno. El 28.2% (13) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica.

El signo más frecuente son las adenopatías indoloras, firmes, a nivel cervical o supraclavicular. Con frecuencia existe una masa en la parte anterior del mediastino, que puede desaparecer con rapidez con el tratamiento (28). La mayoría de nuestros pacientes (82.05%) tenían localización cervical, los demás presentaron localización mediastinal, retroperitoneal e inguinal.

La radioterapia y la quimioterapia son efectivas en la enfermedad de Hodgkin, su objetivo es lograr la curación a la vez que se reduce al mínimo la toxicidad de tratamiento (26 – 30). Un total de 41 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, siendo el esquema de tratamiento más frecuentemente usado OEPA (33.33%). Así mismo, un total de 13 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia.

La mayoría de los pacientes en estadio I y II se curan, así como entre el 75 y 90% de los pacientes en estadio III tratados con quimioterapia combinada y con radioterapia y el 60 – 85% de los pacientes en estadio IV tratados con

quimioterapia con o sin radioterapia (30). El estado final de los pacientes fue vivo en un 83.33%, muerto en un 6.25% y perdido del seguimiento en un 10.42%.

## **HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS (HCL)**

La incidencia de histiocitosis de células de Langerhans (HCL) en niños, donde ocurren más del 80% de casos, es de 1/200000 casos al año en Estados Unidos (105-107). En el INC fueron reportados 86 casos y en nuestro informe se presentaron 35 (4.27%) pacientes. La edad promedio de diagnóstico es de 1.8 años con un rango entre 0.1 y 14.6 años. En el INC 65 (75.6%) eran menores de 4 años, en nuestra población el promedio de edad de 2.66 años, D.E de 3.34 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 14 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 2 años.

Los varones se afectan con mayor frecuencia (4:1) entre las formas limitadas, mientras que no hay predominio sexual en las generalizadas (106). La frecuencia en el informe del INC fue de 54 (62.8%) son de género masculino, en este reporte el 65.71% de los pacientes fueron hombres.

Se ha demostrado una asociación inesperadamente alta de HCL con neoplasias, sobre todo leucemias agudas, las cuales pueden preceder, diagnosticarse de forma concomitante o posterior a la HCL. (106), En la población estudiada El 25,71% (9) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron: cáncer de laringe, páncreas, cérvix, gástrico, leucemia y linfoma.

La forma clásica de esta histiocitosis consiste en afección ósea presente en el 80% de los pacientes, (105, 106). La piel se afecta en más de la mitad de casos

(sobre todo en las formas diseminadas), (105, 106, 109). La afección del SNC puede ser la región del hipotálamo-hipófisis, con lesión asociada de la silla turca o sin ella, generando diabetes insípida (105, 106), o la afección cerebral o cerebelosa difusa, con déficit neurológico progresivo. La infiltración de la médula ósea y la afectación pulmonar es rara. En este informe la localización tuvo un comportamiento similar con frecuencias de mayor a menor en hueso, ganglios, piel e hígado.

El pronóstico de supervivencia a 10 y 20 años es de 88% y 77% respectivamente, teniendo supervivencia libre de enfermedad en un 30% a los 15 años.(106). El estado final los pacientes fue vivo en un 60.61%, muerto en un 12.12% y perdido del seguimiento en un 27.27%.

## **TUMOR GERMINAL**

Los tumores malignos de células germinales (TCG) y los tumores gonadales tienen una incidencia de 12 casos por millón de personas menores de 20 años, que varía según la edad y el sexo (91). Treinta y cinco pacientes tuvieron diagnóstico de Tumor Germinal con un promedio de edad de 6.79 años. DE 4.80 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 16 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 7 años.

De los 35 pacientes, en 34 se encontraron datos sobre el tipo de tumor germinal, con mayor frecuencia para los teratomas 16 (45.70%) la localización mas frecuente es la región sacrococcígea y son mas frecuentes en niñas. La

incidencia oscila entre menos del 10% en pacientes menores de 2 meses y más del 50% en los pacientes mayores de 4 meses (91).

La tasa global de curación de los TCG en niños supera el 80% y la histología o la localización tienen poca importancia en el pronóstico, aunque este es algo peor para los TCG extragonadales que no se resecan (91). El estado final de los pacientes estudiados fue vivo en un 85.71% (30), muerto un 2.86% (1) y perdido en el seguimiento 11.43% (4).

## **TUMOR DE WILMS**

La incidencia aproximada es de 8 casos por millón de niños menores de 15 años. Suele afectar a niños entre los 2 – 5 y en algunos casos de neonatos y adolescentes comprometiendo de manera uni o bilateral 7% (60). El tumor se presenta a una edad más temprana en hombres, con edad media para el diagnóstico en enfermedad unilateral de 3.4 años comparada a 3.90 años en mujeres y para la enfermedad es bilateral la edad media de diagnóstico es 2.45 años para hombres y 2.71 meses para mujeres (59).

En INC reportó 134 (93.5%) pacientes con ligero predominio masculino 78 casos (54.9%), con mayor frecuencia de los 0 – 4 años para la edad de presentación. En niños mayores de 10 años (13) se encontró tumor bilateral en 12 (8.9%). Con comportamiento similar, los 29 pacientes, tuvieron un promedio de edad de 3.27 años, DE de 1.75 años, con una edad mínima de 1 y una máxima de 7 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 3 años. Ligeramente más frecuente en hombres con un 51.72% en concordancia con lo registrado en la literatura como una relación de 0.92:1.00 para aquéllos con la enfermedad unilateral y 0.60:1.00 para aquéllos con enfermedad bilateral y con los hallazgos de Campbell M y cols quienes afirman que los tumores más frecuentes

en menores de 5 años son el Tumor de Wilms y neuroblastoma, y en mayores de 5 años los Tumores de células germinales.

El 1-2% de los pacientes refieren antecedentes familiares. La predisposición familiar a padecer esta neoplasia se hereda de forma autosómica dominante. Los casos familiares suelen ser mas jóvenes al diagnóstico y presentan con mayor frecuencia enfermedad bilateral, aunque estas características no se cumplen en todas las familias (62). El 37.93% (11) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron: cáncer de cervix (2), cáncer gástrico (1), cáncer de garganta (1), cáncer de ovario (1), cáncer hepático (1), metástasis ósea (1), Tumor de Wilms (1), Tumor del SNC (1).

En algunos niños el tumor ocurre como parte de diversos síndromes, anomalías congénitas y aberraciones cromosómicas. Como el síndrome de WAGR, el Síndrome de Denys Drash, la hemihipertrofia, el síndrome de Beckwith Wiedemann (BWS). Cuatro de los niños con esta patología, tenían antecedentes personales o familiares de síndrome genético (Síndrome de Down) (13.79%). No hubo niños con inmunodeficiencia ni síndrome premaligno y un niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas (59 – 63).

Los principales factores pronósticos son el tamaño del tumor, el estadio y la histología, el pronóstico empeora en los tumores grandes (>500gr), de estadios avanzados (III y IV) y de tipo histológico desfavorable. La supervivencia en la mayoría de los niños es de 60% aunque en los estadios I y II es del 88 -98%(66). Con la misma tendencia en nuestro grupo estudiado los pacientes en estado vivo en estadio I y II son el 85.71% y 100% respectivamente y para los estadios III y IV mantiene una estrecha relación con la supervivencia global con 63.4% y 60% en ese orden (66).

## **TUMOR ÓSEO MALIGNO:**

el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, constituyen aproximadamente el 2% de todas las malignidades en la niñez y con el segundo grupo de tumores sólidos más frecuentes en los adolescente y adultos jóvenes. (70) Se estima que ocurren en los Estados Unidos en una proporción anual de aproximadamente 400 nuevos casos, siendo el tumor más común de hueso en un 31%, mas frecuente en el género masculino, con mayor incidencia en niños afroamericanos comparada con niños caucásicos (76); normalmente ocurren en la segunda década de la vida (80 – 83)

En el reporte del INC al igual que en nuestro estudio el tumor mas frecuente fue el osteosarcoma con 342 y 27 pacientes, respectivamente. En nuestros pacientes el promedio de edad fue 10.33 años, D.E de 2.91 años, con una edad mínima de 4 y una máxima de 15 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 11 años.

El 65.38% de los pacientes fueron hombres, en controversia con los hallazgos de Candebat y cols, que realizaron un estudio de tipo descriptivo longitudinal en Santiago de Cuba desde 1982 – 1996 y encontraron predominio en el sexo femenino del 91.7% del total. En tanto, Candebat y cols, el reporte del INC y este informe presentan frecuencias análogas según el tipo de tumor y la edad, siendo mayor el número de pacientes con osteosarcoma seguido por el sarcoma de Ewing.

## **RABDOMIOSARCOMA**

El Rbdomiosarcoma representa más del 50% de la incidencia de los sarcomas de partes blandas, es más frecuente en niños y supone el 5-8% de todos los tumores malignos en la infancia (68).

El comportamiento las frecuencias de sarcomas de partes blandas es similar en el reporte del INC y este manuscrito, el rbdomiosarcoma fue el más frecuente entre los tumores de tejidos blandos, predominó el sexo masculino en el INC y para la población mostró una distribución igual entre femenino y masculino. Las edades para el INC fueron pacientes menores de 5 años, en nuestra población a estudio, el promedio de edad fue 5.19 años, DE de 3.53 años, con una edad mínima de 1 y una máxima de 13 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 4 años.

Es mas frecuente en los pacientes con neurofibromatosis y se ha relacionado con el carcinoma de mama materno y el síndrome de Li-Fraumeni, lo que sugiere una posible relación genética (68,69). En este informe se encontró que el 36.36% (8) de los niños con esta patología tenían antecedente familiar de enfermedad neoplásica. Entre los tipos de cáncer que presentaron los familiares se encontraron leucemia, gástrico, próstata, páncreas y vesícula.

Un niño tuvo antecedente de síndrome genético dado por lesiones de piel. No hubo niños con inmunodeficiencia ni con síndrome premaligno y 1 niño tenía antecedente de contacto con sustancias tóxicas (fumigantes).

## NEUROBLASTOMA

Se trata del tercer tumor pediátrico más frecuente y representa el 8% de los tumores malignos infantiles. Cada año se diagnostica en los Estados Unidos unos 500 casos nuevos de este tumor con una prevalencia de un caso por 7000 nacimientos (56). El NB es más diagnosticado en lactantes, representa el 28 – 39% de los tumores malignos neonatales. La media de edad al diagnóstico es de dos años y un 90% de los casos se diagnostican antes de los 5 años. La incidencia es algo mayor en el género masculino que en el femenino con una proporción 1.3:1 y ligeramente mayor en la raza blanca (52,54).

En el reporte del INC describieron una frecuencia constante en sus dos décadas de estudio con 88 casos, con predominio masculino (59.1%) y 73.9% menores de 4 años y solo 6.8% por encima de 10 años de edad. Su baja incidencia (2.6%) es explicada por la probabilidad que muchos de estos pacientes sean atendidos en otras instituciones o que mueran sin ser diagnosticados o sin remisión a instituciones especializadas. En nuestro grupo representa el 2.2% de los pacientes estudiados, el promedio de edad de los pacientes fue 2.19 años, Desviación estándar (DE) de 1.91 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 6 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 2 años y el 56.25% de los pacientes fueron hombres. Ningún niño tuvo antecedente de síndrome genético, inmunodeficiencia, síndrome premaligno ni contacto con sustancias tóxicas.

Como factor pronóstico, los niños menores de un año tienen menores tasas de supervivencia libres de la enfermedad comparada con niños mayores de un año (58%). El estado final de nuestros pacientes fue vivo en un 41.18%, muerto en un 58.82% y no hubo pérdidas durante el seguimiento.

## **RETINOBLASTOMA**

El retinoblastoma tiene una incidencia de 3,7 casos/millón en EEUU y no muestra predilección de raza o sexo. Un 60% de ellos son unilaterales y no hereditarios, 15% son unilaterales y hereditarios y 25% son bilaterales y hereditarios. 42% de los casos son de afectación bilateral y son niños menores de 1 año. En el 21% debutan con un año de edad, siendo menor la incidencia en niños mayores (87).

En el reporte del INC ocupa el quinto lugar con un 6% de todos los tumores, la presentación unilateral es mas frecuente. El tumor fue unilateral en 62.3% y bilateral en el 37.7%. En la década del 90 se observó un incremento en los bilaterales de 31.5% a 41,2%  $p < 0.001$ .

En el presente informe, ocupa el décimo primer lugar con 12 casos (14.6%), el promedio de edad fue 2.41 años, Desviación estándar (DE) de 0.99 años, con una edad mínima de 1 y una máxima de 4 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 3 años. El predominio fue masculino 75% y la procedencia fue en su mayoría del Departamento de Santander. Un paciente tenía localización bilateral de la enfermedad. Un paciente presentó compromiso de médula ósea, dos tenían afectado su ojo derecho, cuatro el ojo izquierdo, y uno tanto los ojos, como el sistema nervioso central y la médula. Nuestra baja incidencia puede deberse a la atención de pacientes en otras instituciones como la Fundación Oftalmológica de Santander, o bien por otros profesionales.

Casi el 95% de los casos de retinoblastoma en EEUU se curan, porque la extensión extraocular es muy poco frecuente gracias al diagnóstico oportuno. El pronóstico de los pacientes con metástasis es malo (89). El estado final de los

pacientes fue vivo en un 30.0%, muerto en un 60.0% y perdido del seguimiento en un 10.00%.

## **SARCOMA NO RABDOMIOSARCOMATOSO**

Representan el 3% de todas las neoplasias malignas infantiles, la media de edad en el momento del diagnóstico de estos tumores en la infancia es de 12 años y predomina en el género masculino (2.3:1). Los tipos histológicos mas frecuentes son el sarcoma sinovial (42%), el fibrosarcoma (13%), el fibrohistiocitoma maligno (12%) y los tumores neurogénicos (10%) (67).

En el reporte del INC la información disponible acerca de estos tumores es la mayor frecuencia que correspondió al sarcoma sinovial con el 49.6%. En nuestra población eran 13 pacientes con sarcoma no rabdomiosarcomatoso, el promedio de edad de los pacientes con Sarcoma no Rabdomiosarcoma fue 5.77 años, DE de 4.51 años, con una edad mínima de 0 y una máxima de 13 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 5 años y el predominio fue masculino 53.85%.

En cuanto al tipo de Sarcoma, su mayor frecuencia se encontró en el neurilemoma y en igual numero de pacientes el Dermatofibroma Protuberans, Hamartoma Fibroso, Histiocitoma Fibroso, Liposarcoma Mixoide, Mixoma Odontogénico y Neurofibroma

El estado final de los pacientes fue vivo en un 76.92% (10), y perdido del seguimiento en un 15.38% (2).

## HEPATOBLASTOMA

Los tumores primarios hepáticos representan el 1% de los tumores primarios malignos en infantiles y su incidencia anual es 1,6 casos /millón de niños en EE.UU. Un 50 – 60% de los tumores hepáticos infantiles son malignos y más del 65% de ellos corresponden a hepatoblastomas. En el informe del INC son los tumores menos frecuentes, con 44 pacientes (1,2%) de los cuales 25 fueron hepatoblastomas. De la totalidad el predominio fue masculino 68.2% y en los hepatoblastomas los pacientes eran menores de 4 años. En este reporte son 7 pacientes el 57.14% era perteneciente al género femenino. Todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con Doxorubicina + Cis-Platino y a todos se les realizó cirugía.

El estado final de los pacientes fue vivo en un 57.14%, muerto en un 42.86%.

Los restantes 28 pacientes (3.5%) presentan diferentes diagnósticos entre los que se encuentran Carcinoma suprarrenal, Tumor de célula pequeña redonda y azul, Pancreatoblastoma, Seudotumor inflamatorio, sarcoma de tejidos blandos, Síndrome mielodisplásico, Tumor carcinoide, Blastoma pulmonar, Carcinoma nasofaríngeo, Mesotelioma peritoneal y pleural, y Nefroma mesoblástico.

Respecto a las curvas de tendencia de morbilidad del cáncer en general, se observa una sutil caída entre el año 2001 a 2003 posiblemente explicada por la llegada de otro especialista en Oncología Pediátrica a Bucaramanga. De manera discriminada en la enfermedad de Hodgkin se observa un aumento en el número de casos en el año 2003. La histiocitosis de células de Langerhans mantiene una morbilidad uniforme de 1996 al 2003 con un pequeño aumento del número de casos en 2004.

En leucemia se observan episodios cíclicos en el comportamiento de la morbilidad con una proporción similar de número de casos en 1998 y en 2003.

Los linfomas no hodgkin muestra comportamiento uniforme entre 1996 a 2004 con un aumento del número de casos en 2005.

La morbilidad por neuroblastoma mostró disposición uniforme de 1994 a 1997 con un aumento considerable en el 2001.

El rabdomiosarcoma mostró disminución en el número de casos de 1993 - 2005.

El hepatoblastoma mostró comportamiento de su pico máximo en 1995, con periodos constantes de 1997 – 1998, de 1999 – 2000 y de 2003 – 2004.

## 9. CONCLUSIONES

Fueron atendidos 818 pacientes en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia (HURGV), el Hospital Universitario de Santander (HUS) y la consulta particular del hemato-oncólogo pediatra desde 1996 hasta el 2006. Tenían promedio de edad de 5.6 años, D.E de 3.7 años y la mitad de la población, presentó una edad menor de 5 años. El 57.70% de los pacientes fueron hombres, y el 60.88% provenían de zona urbana. Según el lugar de nacimiento, se encontró que la mayoría de los pacientes son del Departamento de Santander (principalmente de Bucaramanga y el área metropolitana).

Respecto a los antecedentes. el 26.77% (219) de los niños tenían historia familiar de enfermedad neoplásica. El 0.24% (2) tenían antecedente personal o familiar de síndrome genético entre los que se encuentran: Down (43.48%), labio leporino y paladar hendido (6.52%) y en el 50% de los casos restantes se encontraron otras alteraciones genéticas muy diversas). En la consulta inicial, dos niños con diagnóstico de linfoma presentaban inmunodeficiencia debida a infección por VIH y Solo un niño (0.12%) tenía síndrome premaligno consistente en síndrome mielodisplásico.

La exposición a sustancias tóxicas como factor de riesgo, se encontró en un 3.18% (26) de los pacientes. El 84.62% de estas sustancias fueron insecticidas y raticidas y el restante 15.38% fueron solventes.

Los 313 pacientes con Leucemia, tenían un promedio de edad de 5.33 años, D.E de 3.46 años, La mitad de la población presentó una edad menor de 4.5 años. El 58.01% de los pacientes fueron hombres El 65.18% provenían de zona urbana. El 72.84% (228) provenía del Departamento de Santander. Según el tipo y subtipo se

presentaron con mayor frecuencia la Leucemia Linfoide Aguda 242 (77.32%) y su subtipo L1 182 (75.21%).

En los 121 pacientes con tumores del Sistema Nervioso Central (TSNC), el promedio de edad fue de 6.42 años, (DE 3,7 años) La mitad de la población presentó una edad menor de 6 años. El 55.00% de los pacientes fueron hombres. El 71.56% provenían de zona urbana. En cuanto al tipo de TSNC los más frecuentes fueron el meduloblastoma y el astrocitoma.

Los linfomas (Enfermedad de Hodgkin y Linfomas No Hodgkin) ocuparon el segundo lugar en las neoplasias más frecuentes en nuestra población. Los Linfomas No Hodgkin se presentaron en 109 pacientes, el promedio de edad fue 5.60 años, D.E 2,95 años, la mitad de la población presentó una edad menor de 5 años. El 71.03% de los pacientes fueron hombres y el 59.62% provenían de zona urbana. Según el tipo histológico el más frecuente fue el Indiferenciado, Burkitt en un 68.97% (60 pacientes) y subtipo No Burkitt en un 31.03% (27 pacientes), localizados en la región abdominal. La principal complicación fue el síndrome de lisis tumoral (22.58%) Sin importar el tipo de linfoma, el estado final más frecuente para los pacientes fue vivo.

En la Enfermedad de Hodgkin, 46 pacientes con promedio de edad de 7.47 años, D.E 2.86 años. La mitad de la población presentó una edad menor de 7 años. El 67.35% de los pacientes fueron hombres y el 48.89% provenían de zona urbana. Según el subtipo histológico el mayor número de los pacientes se presentó en la categoría de celularidad mixta y de estos el 61.11% era asintomático y se encontraban en estadio I, II y III. La mayoría de pacientes (82.05%) tenían localización cervical. El estado final de los pacientes fue vivo en un 83.33%.

35 pacientes fueron diagnosticados con Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL), promedio de edad de 2.66 años. La mitad de la población presentó una edad menor de 2 años. El 65.71% de los pacientes fueron hombres. El 81.82% provenían de zona urbana. La localización topográfica más frecuente fueron los ganglios. El estado final de los pacientes fue vivo en un 60.61%.

35 pacientes tuvieron diagnóstico de Tumor Germinal con un promedio de edad de 6.79 años. D.E 4.80 años. La mitad de la población presentó una edad menor de 7 años. El 20.00% de los pacientes fueron hombres. El 60.61% provenían de zona urbana. Según el tipo histológico el tumor más frecuente fue el teratoma maduro. El estado final de los pacientes fue vivo en un 85.71% (30).

El Tumor de Wilms (TW) se diagnosticó en 29 pacientes, los cuales tuvieron un promedio de edad de 3.27 años, D.E de 1.75 años. La mitad de la población presentó una edad menor de 3 años. El 51.72% de los pacientes fueron hombres. El 58.62% provenían de zona urbana. El tipo histológico de TW fue en 21 (84%) de histología favorable y en 4 (16%) de histología desfavorable. El estadio con mayor número de pacientes fue el III (37.93%) y de estos 7 pacientes (63.64%) su estado final era vivo.

En 27 pacientes con diagnóstico de tumor Óseo maligno el promedio de edad fue 10.33 años, D.E de 2.91 años y la mitad de la población presentó una edad menor de 11 años. El 65.38% de los pacientes fueron hombres y el 62.50% provenían de zona urbana. Según el tipo de tumor óseo fueron 16 osteosarcomas y 11 sarcomas de Ewing. El estado final de los pacientes fue vivo en un 66.67% (16).

En 22 pacientes con rhabdomyosarcoma (Número total) El promedio de edad fue 5.19 años, D.E de 3.53 años. La mitad de la población presentó una edad menor de 4 años. El 50.00% de los pacientes fueron hombres y el 54.55% provenían de zona urbana. Según las variedades histológicas la más frecuente fue la de categoría embrionario. En relación con la localización de la enfermedad tenían compromiso a nivel retroperitoneal, médula ósea, muslos, paladar, región malar, abdominal, mediastinal, vejiga y vagina. No se reportaron complicaciones. El estado final de los pacientes fue vivo en un 68.18%.

En 18 pacientes con neuroblastoma, el promedio de edad de los pacientes fue 2.19 años, D.E de 1.91 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 2 años. 56.25% de los pacientes fueron hombres y 78.57% provenían de zona urbana. Las localizaciones de la enfermedad incluyeron el retroperitoneo, abdomen, cuello, médula ósea y senos paranasales. Entre las complicaciones se encontraron la neutropenia, la pancitopenia y el Síndrome de Horner. El estado final de los pacientes fue vivo en un 41.18%.

En 12 pacientes con retinoblastoma, el promedio de edad fue 2.41 años, D.E 0.99 años, con una edad mínima de 1 y una máxima de 4 años. La mitad de la población presentó una edad menor de 3 años. El 75.00% de los pacientes fueron hombres. El 54.55% provenían de zona urbana. Un paciente tenía localización bilateral de la enfermedad. Un paciente presentó compromiso de médula ósea, dos tenían afectado su ojo derecho, cuatro el ojo izquierdo, y uno tanto los ojos, como el sistema nervioso central y la médula. El estado final de los pacientes fue muerto en un 60.0%.

En 13 pacientes con sarcoma no rhabdomyosarcomatoso, el promedio de edad fue 5.77 años, D.E de 4.51 años. La mitad de la población objeto de estudio presentó una edad menor de 5 años. El 53.85% de los pacientes fueron hombres. El 61.54% provenían de zona rural. Según su distribución el más frecuente fue el neurilemoma. El estado final de los pacientes fue vivo en un 76.92% (10).

En la curva de tendencia de morbilidad del cáncer en general, se observa una sutil caída entre el año 2001 a 2003 posiblemente explicada por la llegada de otro especialista en Oncología Pediátrica a Bucaramanga. De manera discriminada en la enfermedad de Hodgkin se observa un aumento en el número de casos en el año 2003. La histiocitosis de células de Langerhans mantiene una morbilidad uniforme de 1996 al 2003 con un pequeño aumento del número de casos en 2004. La leucemia muestra episodios cíclicos en el comportamiento de la morbilidad con una proporción similar de número de casos en 1998 y en 2003. Los linfomas no hodgkin muestra un aumento del número de casos en el 2005.

Este trabajo es un buen inicio que aporta información sobre el comportamiento epidemiológico del cáncer en nuestro medio y con ello permite trazar líneas de investigación con base en la casuística descrita. Es válido resaltar el esfuerzo que como parte del ejercicio clínico se hace para la recopilación de los datos. Sin embargo, es necesario plantear un sistema operativo con fines investigativos que tenga convenciones y maneje una única definición para cada variable y de esta forma mejorar la calidad de la información recolectada.

Quedan por desarrollar en un futuro próximo, investigaciones sobre algunas de estas patologías, que permitan evaluar factores de riesgo, causalidad, modalidades terapéuticas, efectos secundarios, secuelas y complicaciones entre otros.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Las madres y los niños son importantes y su salud también. En: Informe de la salud en el mundo 2005. Capítulo 1.
2. Vera López I, Gandarillas Grande A, Díez-Gañán L, Zorrilla Torras B. Mortalidad por cáncer en niños y adolescentes de la Comunidad de Madrid, 1977-2001. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:420-426.
3. Cuevas-Urióstegui ML, Villasís-Keever MA, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología del Cáncer en Adolescentes. *Salud Pública Mex* 2003;45 supl 1:s115-s123.
4. Torres Babié P, Graupera Boschmonar M, Ravelo FB, García Jordán M, Rodríguez Salvá AJ, Ropero Toirac R. Incidencia del Cáncer Pediátrico en la Provincia Santiago de Cuba (1990-1994). *Rev Cubana Oncol* 1999;15(3):203-207.
5. Cuello C. Cali Cancer Register, 1977 – 1981. En: Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications 1992;6(120):119-121.
6. DANE. Defunciones 1999. Disponible en: [www.dane.gov.co](http://www.dane.gov.co)
7. Terselich G. Cáncer en niños y adolescentes en el Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia: revisión de dos décadas.

8. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch F, Kogevinas M. Estimación de la Incidencia de Cáncer en España periodo 1993-1996. Rev Gac Sanit 2001;15(5):380-388.
9. Law GR, Parslow RC, Roman R. Childhood Cancer and Population Mixing. Rev Am J Epidemiol 2003;158:328-336.
10. Yang CP, Jaing TH, Shin LY, Chang WH. Cancer in Infants: A Review of 82 Cases. Rev Pediatric Hematology and Oncology 2005;22:463-81.
11. Yaris N, Mandiracioglu A, Büyükpamukcu M. Childhood Cancer in Developing Countries. Rev Pediatric Hematology and Oncology 2004;21.
12. Haimi M, Peretz Nahum M, Aarhus WB. Delay in Diagnosis of Children with Cancer: A Retrospective Study of 315 Children. Rev Pediatric Hematology and Oncology 2004; 21:37- 48.
13. Margolin JF, Steuber CP, Pohlack DC. Acute Lymphoblastic Leucemia. En: Pizzo PA. Pediatric Oncology. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.
14. Lanzkoesky P. Leukemias. En: Lanzkoesky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Segunda edición. New York; 1995.p.293-330.
15. Mejía JM, Ortega MC, Fajardo A. Epidemiología de las Leucemias Agudas en Niños, parte #1. Rev Med IMSS 2005;43(4):323-333.

16. Rubnitz JE. Acute Lymphoblastic Leukemia. Emedicine 2005. Available from: [URL:http://www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
17. Quintero M. Resultados del Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños. Rev Colombia Med 1999;30:148-156
18. Campbell M, Ferreiro M, Tordecilla J, Joannon P, Rizzardini C, Rodríguez N. Leucemia Linfoblástica Aguda. Características al Diagnóstico en 100 Niños. Rev Chil Pediatría 1999;70(4):288-293.
19. Mejía JM, Ortega MC, Álvarez, Fajardo A. Epidemiología de las Leucemias Agudas en Niños, parte # 2. Rev Med IMSS 2005;43(5):401-409.
20. Tubergen D, Bleyer A. Leucemias. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004.p.1694-1698.
21. Vasquez G. Leucemia Linfoide Aguda: Estudio Citogenético en Niños Atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín en el período 1998-2001. Rev IATREIA 2002;15(4):217-225.
22. Pac cancer en niños. Available from: URL: <http://www.drscope.com/privados/pac/pediatria/pacc1/index.html>
23. Vergara B. Evolución de la Leucemia Linfoblástica Aguda en la Edad Pediátrica en 29 años (1972-2000). Rev An Pediatr 2006; 64(1):52-58.

24. Pui CH. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Rev Curr Opin Oncol 2000;12:3-12.
25. Hussein H. Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the National Cancer Institute, Egypt. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26(8):507-514.
26. Feltbower R, Picton S, Bridges L, Crooks D, Glaser A, McKinney P. Epidemiology of Central Nervous System Tumors in Children and Young Adult (0-29 years), Yorkshire United Kingdom. Rev Pediatric Hematology and Oncology 2004;21;647-660.
27. Khatua S, Jalali R. Recent Advances in the Treatment of Childhood Brain Tumors. Pediatric hematology and oncology 2005;22:361-371.
28. Weiss W. Genetics of Brain Tumors. Rev Current opinion in pediatrics 2000;12:543-548
29. Kuttesch J, Ater JL. Tumores Cerebrales en la Infancia. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004:1702-1708.
30. Strother D. Tumors of the Central Nervous System. En: Pizzo PA. Pediatric Oncology. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2001.
31. Ferri F, Misuli K, Mutri S. astrocitoma. 2006 march 1. Available from [URL:http://www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com)

32. Idoate M. Curso Corto Clasificación de la OMS de los tumores del sistema nervioso central 2005. Disponible en:  
URL: [http://www.seapcongresos.com/2005/Cursos/Curso\\_Corto\\_Clasificac\\_OMS\\_SNC/Escalona\\_Cruz\\_Figols\\_Ribalta.pdf](http://www.seapcongresos.com/2005/Cursos/Curso_Corto_Clasificac_OMS_SNC/Escalona_Cruz_Figols_Ribalta.pdf)
33. Valenzuela R. Gliomas de Bajo Grado: Viejas controversias, nuevas evidencias. Rev Chil Neuro-Psiquiatr 2005;43(3);227-230.
34. Pinilla D, Mateo O, Gutiérrez F. Inmunoterapia en astrocitomas de alto grado: principios y estado actual. Neurocirugía 2005;16(4);345-358.
35. Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial High-Grade Astrocytoma and diffuse Brainstem Glioma: two Challenges for the Pediatric Oncology. The Oncologist 2004;9;197-206
36. Perez L, Rodríguez E, Figueroa R. Astrocitoma Anaplásico y Glioblastoma Multiforme: Factores que influyen en la supervivencia. Rev Cubana Cir 2001;40(2);87-91.
37. Rodríguez E. Menor supervivencia y peor pronóstico en oligodendrogliomas con alta inmunorreactividad para el alfa-1a-adrenoceptor 2005. Available from: URL: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/206.pdf>
38. Buring U, Strayle Batra M, Freudenstein D. Características del Meduloblastoma Primario Secundario y Metastásico en la Imaginología por Resonancia Magnética. European radiology 2002;12:1342–1348 .

39. McDonald T. Advances in the Diagnosis, Molecular Genetics, and Treatment of Pediatric Embryonal CNS Tumors. *The oncologist* 2003;8:174-186
40. Krivoy A. Principales Tumores Encefálicos con Manifestaciones Endocrinas en Niños y Adolescentes. *Rev Gac Med Caracas* 2002;110(3).
41. Rodriguez C, Balma A, Gutierrez H. Glioma del tronco encefálico infantil: revisión y reporte de un caso. *Rev. Acta Pediátr Costarric*, 2003;17(2):52-55.
42. Brades A, Lacombe D, Vecht C. Tendencias Futuras de Tratamiento de Tumores Cerebrales 2002;2:83-87
43. Macedoni M, Jerez B, Todorovski L. Long Term Sequelae in Children Treated for Brain Tumors: Impairment, Disability and Handicap. *Pediatric Hematology and Oncology* 2003;20:89-101.
44. Gilchrist G. Linfoma. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. *Nelson Tratado de Pediatría*. 17 edición. Madrid;2004.p.1698-1702.
45. Lanzkoesky P. No- Hodgkin's Lymphoma. En: Lanzkoesky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Segunda edición. New York;1995.p.375- 395.
46. Magratn I. Malignant Non-Hodgkin's Lymphomas in Children. En: Pizzo PA. *Pediatric Oncology*. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.

47. Mann G. Early and Reliable Diagnosis of Non- Hodgkin Lymphoma in Childhood and Adolescence: Contribution of Cytomorphology and Flow Cytometric Immunophenotyping. Rev Pediatric Hematology and Oncology 2006;23:167–176.
48. Hjalgrim H. Characteristics of Hodgkin's Lymphoma After Infectious Mononucleosis. Rev The New England Journal of Medicine 2003;349:1324-32
49. Schwartz C. The Management of Hodgkin Disease in the Young Chile. Rev. Curr Opin Pediatr 2003;15:10-16
50. Hudson M. Donaldson S. Hodgkin's Disease. En: Pizzo PA. Pediatric Oncology. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.
51. Lanzkoesky P. Hodgkin's Disease. En: Lanzkoesky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Segunda edición. New York;1995.p.347- 373 .
52. Asociación Española Contra la Histocitosis. Disponible en: <http://www.histiocitosis.org/index.php?id=78>
53. [Navarro L y cols. Histocitosis X caso clínico. Disponible en:](#) Rev. Soc. Bol. Ped. 2001;40(3)Disponible en: [http://www.bago.com.bo/sbp/revista\\_ped/vol40\\_3/html/histiocitosis.html](http://www.bago.com.bo/sbp/revista_ped/vol40_3/html/histiocitosis.html)

54. Cameron T, Arceci R. Histiocytosis. November 21;2006. Available from: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
55. Martinez J, Pardo M, Torrent E. Histiocitosis de células de Langerhans: Diferentes manifestaciones de una misma base histopatogénica. En: Rev An Esp Pediatr 2002;57(5):484-487
56. Cortes LV. Histiocitosis de células de Langerhans. Informe de un caso y revisión de la literatura. Medunab 2002;5(14):95-99.
57. Protocolos Diagnósticos y terapéuticos en Dermatología Pediátrica. Diagnóstico, sintomatología según cada variedad y tratamiento con revisión de los quimioterápicos utilizados. Disponible en: [www.aeped.es/protocolos/dermatologia/dos/histiocitosis.pdf](http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/dos/histiocitosis.pdf).
58. Herzog C. Neoplasias Gonadales y de Células germinales. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004.p.1723-1725.
59. Cushing B. Germ Cell Tumors. En: Pizzo PA. Pediatric Oncology. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.
60. Neulander E, Wajsman Z. Wilms Tumor. Emedicine (serial on line) 2005 June 2. Available from: <http://www.emedicine.com>.
61. Grundy P. Renal Tumors. En: Pizzo P. Principles and Practice of Pediatric oncology. Cuarta edición. Texas: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.

62. Campbell M, Ferreiro M, Bronda M. Tumores abdominales malignos en la infancia. Orientación diagnóstica. Rev Chil Pediatr 1999;70(6):464-469.
63. Jaffe N, Huff V. Neoplasia renales. En: Behrman R, Kliegman R, Jonson H. Nelson. Tratado de Pediatría. Decimo séptima edición. Elsevier: Madrid;2004.p.1711-1714.
64. Lanzkowsky P. Wilms' Tumor En: Lanzkowsky P Manual of pediatric hematology and oncology. Segunda edición. Churchill Livingstone: New York;1995:437-451.
65. Pontificia Universidad Católica de Chile. **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE TUMOR DE WILMS (NEFROBLASTOMA)**. Disponible en: URL:[http://contacto.med.puc.cl/oncologia\\_pediatica/PDF/protocolo\\_wilms.pdf](http://contacto.med.puc.cl/oncologia_pediatica/PDF/protocolo_wilms.pdf)
66. Gunn V, Domm J, Heinzman D. Wilms tumor. Last updated 2006 marzo 30. Available from: URL: <http://www.mdconsult.com>
67. Tournade MF. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. Journal of Clinical Oncology 1993;11:1014-1023.
68. Link M, Gebhardt M, Meyers P. Osteosarcoma. En: Pizzo PA. Pediatric Oncology. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.
69. Martinez M. Osteosarcoma en niños y adolescentes reporte definitivo del brazo pediátrico del grupo cooperativo venezolano para el estudio de los

tumores oseos (G.C.V.E.T.O) octubre de 1995, diciembre de 1999. Revista Venezolana de Oncología.

70. Candebat O. Tumores oseos primitivos. Medisan 2002;6(1):8-13.
71. Marina N. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. The oncologist 2004;9:422-441.
72. Kuhelj D, Jerez B. Pediatric Osteosarcoma: A 35 year experience in Slovenia. Pediatric Hematology and Oncology 2005;22:335-343.
73. Michael Terry, Philip Nivatpumin, Fred Ferri, Osteosarcoma. En: [www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com) Last update 1de septiembre de 2006
74. Mikulié D. Tumor angiogenesis and outcome in osteosarcoma. Pediatric Hematology and Oncology 2004;21:611-619.
75. Gaetano Bacci, Stefano Ferrari, Franco Bertoni, Pietro Ruggieri, Piero Picci, Alessandra Longhi, Roberto Casadei, Nicola Fabbri, Cristiana Forni, Michela Versari, Mario Campanacci. Long-Term Outcome for Patients with Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report . En: Journal of Clinical Oncology 2000;18(24):4016-4027.
76. Petrilli S. Results of the Brazilian osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV. Prognostic Factors and Impact on Survival.

77. Arndt C. Neoplasias Oseas. Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004.p.1719-20.
78. Souvirón Encabo R, Arenas Britez O, Gil R, Pérez-Luengo E, Scola Yurrita B. Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico/Sarcoma de Ewing Extraóseo del Hueso Temporal Acta Otorrinolaringol Esp 2005;56:38-40
79. VARGAS P., Lautaro. Cáncer en pediatría: Aspectos generales. Rev Chil Pediatr 2000;71(4):283-295.
80. Ginsberg JP, Woo SY, Johnson ME, Hicks MJ, Horowitz ME. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Ewing's Sarcoma of Bone and Soft Tissue and the Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumors. En: Pizzo PA. Pediatric Oncology. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.
81. Hoffer F. Primary Skeletal Neoplasms: Osteosarcoma and Ewing Sarcoma. Topics in Magnetic Resonance Imaging 2002;13:231-240.
82. Zawitkowska-Klaczynska J. Outcome of Swing Sarcoma in Children and Adolescents whit Swing Sarcoma: a five year Survival from a Single Institution. Pediatric Hematology abd oncology 2004; 21:627-633.
83. Aranguren SJ. Sarcomas Oseos de la Pelvis. . Revista de Ortopedia y traumatología. 2003;47(3):202-209.
84. Arndt C. Sarcoma de Partes Blandas. Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004.p.1714-1716.

85. Wexler L, Crist W, Helman L. Rhabdomyosarcoma and the Undifferentiated Sarcomas. En: Pizzo PA. Pediatric Oncology. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.
86. Breitfeld P, Meyer W. Rhabdomyosarcoma: New Windows of Opportunity. The Oncologist 2005;10:518-527.
87. Lanzkoesky P. Rhabdomyosarcoma. En: Lanzkoesky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Segunda edición. New York;1995.p.453-474.
88. Ater J. Neuroblastoma. En: Behrman R, Kliegman R, Jonson H. Nelson. Tratado de Pediatría. Décimo séptima edición. Elsevier: Madrid;2004.p.1709-1711.
89. Weinstein J, Katzenstein H, Cohn S. Advances in the Diagnosis and Treatment of Neuroblastoma. The oncologist 2003;8:278-292.
90. McIntire S, Domm J, McPeak K. Neuroblastoma 2006 april 18. Available from:URL:<http://www.mdconsult.com>
91. Brodeur G, Maris J. Neuroblastoma. In: Pizzo P. Principles and practice of pediatric oncology. Cuarta edición. Texas: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001 .
92. Barrete S. Treatment Complications in Children Diagnosed with Neuroblastoma During A Screening Program. Journal Of Clinical Oncology 2006;24:1542-1545.

93. Lanzkowsky P. Neuroblastomas. En: Lanzkowsky P Manual of pediatric hematology and oncology. Segunda edición. Churchill Livingstone: New York 1995:419-436
94. Lau L, Med M. Neuroblastoma: A single institution's experience with 138 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors. Pediatric hematology and oncology 2002;19:79-89.
95. Hurwitz R. Retinoblastoma. Pizzo PA. Pediatric Oncology. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.
96. Herzog C. Retinoblastoma. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004.p.1722-1723.
97. Lanzkowsky P. Retinoblastoma. En: Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Segunda edición. New York;1995.p.513-528.
98. Shields. Continuing Challenges in The Management of Retinoblastoma with Chemotherapy. Rev. Adv Anat Pathol 2005;12(4):849-855.
99. Herzog C. Neoplasias hepáticas. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004.p.1725-26.
100. Correa Y, Vizcaíno M. Hepatoblastoma. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. Available from:  
URL:<http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v44n2/0019%20hepato.pdf>

101. Willer J, Dahl G. Hepatoblastoma Last Updated. Emedicine april 24 de 2006. Available from:URL:<http://www.emedicine.com>
102. Lanzkoesky P. Miscellaneous Tumors. En: Lanzkoesky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Segunda edición. New York;1995.p.547-556.
103. Tomlinson G, Finegold M. Tumors of the Liver. En: Pizzo PA. Pediatric Oncology. Cuarta edición. California: Lippincott Williams and Wilkins Publishers;2001.
104. Herrera JM, Rossi R, Harris P, Wietstruck A, Barriga F. Progresos en el Tratamiento y Seguimiento de Hepatoblastoma. Análisis de una serie de nueve niños. Rev Chil Pediatr 2002;73(1);23-30
105. Battisella E, Verdu A, Rodriguez V. Hemangiomas: una revisión. Arch Argent Pediatr 2005;103(2):155-161.
106. Puig L. Lesiones Vasculares. Angiomas. Aeped (serial on line) 2005. Available from:[www.aeped.es](http://www.aeped.es).
107. Herzog C. Tumores Vasculares Benignos. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004.p.1726-1727.
108. Herzog C. Tumores Poco Frecuentes. En: Behrman R, Kligman R, Jonson H. Nelson Tratado de Pediatría. 17 edición. Madrid;2004.p.1726-1727.

109. O'hanlon K. Malignant Melanoma. Last updated 9 January 2006. Available from: [URL:http://www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com)

110. Sisson S, Rao D, Demetroulacos J. Nasopharyngeal Carcinoma. Last updated 5 December 2006. Available from: [URL:http://www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com)

Anexo 1. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Nombre variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona	En años y calculada según la fecha de nacimiento	De razón
Sexo	Clasificación genotípica	Respuesta de la persona	Nominal: masculino, femenino
Lugar procedencia	División geográfica del País	Departamento de donde procede el paciente	Nominal
Zona de procedencia	Tipo de zona de residencia	Sitio de residencia del paciente	Nominal: Urbana, Rural
Municipio de nacimiento	División geográfica del Departamento	Municipio de nacimiento del paciente	Nominal
Edad del padre	Tiempo de vida del padre biológico del paciente al momento del diagnóstico oncológico	En años, según reporte de la historia clínica	De razón
Ocupación del padre	Labor que desempeñaba la mayor parte del tiempo el padre	Según reporte de la historia clínica	Nominal

	biológico del paciente al momento del diagnóstico oncológico		
Edad de la madre	Tiempo de vida de la madre biológica del paciente al momento del diagnóstico oncológico	En años, según reporte de la historia clínica	De razón
Ocupación de la madre	Labor que desempeñaba la mayor parte del tiempo la madre biológica del paciente al momento del diagnóstico oncológico	Según reporte de la historia clínica	Nominal
Neoplasia familiar	Antecedente de diagnóstico de neoplasia en otro miembro de la familia	Según reporte de la historia clínica	Nominal
Síndrome genético familiar	Antecedente de síndrome genético en algún miembro de la familia	Según reporte de la historia clínica	Nominal
Inmunodeficiencia	Déficit de la competencia del sistema inmunitario	Según reporte de la historia clínica	Nominal

	del paciente al momento del diagnóstico oncológico		
Síndrome premaligno	Conjunto de síntomas y signos presentes antes del diagnóstico oncológico	Según reporte de la historia clínica	Nominal
Exposición a tóxicos	Contacto del paciente con sustancias tóxicas oncogénicas	Según reporte de la historia clínica	Nominal
Fecha diagnóstico	Momento del tiempo en el que sucede un evento	Año calendario en el que se hizo el diagnóstico de cáncer	De razón
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta el momento del diagnóstico oncológico	Según reporte de la historia clínica	De razón
Diagnóstico oncológico	Clasificación histológica de la neoplasia	Según reporte de histopatología	Nominal
Localización anatómica	Sitio anatómico en el que se ha	Según reporte de la historia clínica	Nominal

	desarrollado el cáncer		
Estadío de la enfermedad	Clasificación del estadío de avance de la neoplasia	Varia de acuerdo con el tipo de cáncer y se tomará lo reportado en la historia clínica	Ordinal
Extensión de la enfermedad	Cantidad de órganos comprometidos por la neoplasia	Según el reporte de la historia clínica se determinará si la neoplasia esta confinada a un solo órgano o no.	Nominal
Institución	Entidad de salud en la que se hace el diagnóstico oncológico	Según reporte de la historia clínica	Nominal
Complicaciones	Evolución tórpida de la enfermedad	Según reporte de la historia clínica se definirá si se han presentado complicaciones y cuáles	Nominal
Tratamiento	Tratamiento farmacológico que el paciente recibe para su enfermedad	Según reporte de la historia clínica	Nominal

Estado del paciente	Estado del paciente al finalizar el último reporte existente en la historia clínica	Según reporte de la historia clínica	Nominal: vivo, muerto o perdido
Remisión	Momento en el que se logra control de la enfermedad	Según la fecha reportada en la historia clínica	De razón
Curación	Momento en el que se considera lograda la curación total de la enfermedad	Según la fecha reportada en la historia clínica por el médico tratante	De razón
Recaída	Momento en el que se considera la existencia de recaída de la enfermedad	Según la fecha reportada en la historia clínica por el médico tratante	De razón
Muerte	Momento en el que fallece el paciente	Según la fecha reportada en la historia clínica por el médico tratante	De razón