

# Oncología

LEUCEMIAS *pág.* 137

LINFOMAS *pág.* 146

## Puntos clave

● La incidencia del cáncer infantil es de 12 a 14 casos por 100.000 habitantes/año en menores de 15 años. Un 58% de ellos se corresponden con tumores sólidos.

● Entre 1 y 15 años de edad, el cáncer es la segunda causa de mortalidad tras los accidentes.

● La mortalidad por cáncer en nuestro medio ha disminuido más del 50% desde los años sesenta, y el porcentaje de pacientes pediátricos curados mediante la aplicación de los tratamientos actuales supera el 70%.

● Para la obtención de unos resultados óptimos, los pacientes afectados de cáncer infantil deben ser tratados en unidades de oncología pediátrica que dispongan de personal cualificado y de los medios técnicos suficientes.

● Debido a las altas tasas de morbimortalidad, es importante tratar a los pacientes de acuerdo con protocolos de tratamiento estandarizados, altamente controlados, que, por un lado, aseguren una mínima toxicidad y, por otro, contribuyan al avance científico en términos terapéuticos.

● Aunque es importante realizar un seguimiento de cada caso durante años, una vez finalizados los tratamientos, la mayoría de los pacientes se curan de su enfermedad y son capaces de reintegrarse con total normalidad a su vida cotidiana, sin arrastrar efectos secundarios considerables.

## Tumores sólidos más frecuentes en la infancia

LUIS SIERRASESUMAGA

Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. España. lsierra@unav.es

Los progresos obtenidos a lo largo de las últimas 4 décadas en el tratamiento y la curación de las enfermedades malignas del niño y del adolescente constituyen uno de los capítulos más satisfactorios de la terapéutica médica. Aun cuando el cáncer continúa siendo una de las principales causas de muerte en la infancia, la mortalidad en nuestro medio ha disminuido más del 50% desde los años sesenta y el porcentaje de pacientes pediátricos curados, mediante la aplicación de los tratamientos actuales, supera el 70%<sup>1</sup>.

El cáncer es una enfermedad poco frecuente durante la infancia. Su incidencia varía considerablemente según la edad, el sexo, la raza y la localización geográfica. En nuestro medio, a partir de estudios nacionales comparables podemos estimar una incidencia anual de 12 a 14

casos por 100.000 habitantes en menores de 15 años. De ellos, un 60% corresponde a tumores sólidos y un 40% se diagnostica de leucemia o linfoma (tabla 1).

## Tumores del sistema nervioso central (SNC)

Ocupan, tras las leucemias, el segundo lugar en frecuencia entre los procesos malignos de la infancia y representan un 20% del total. La incidencia va disminuyendo con la edad. Biológica e histológicamente son un grupo heterogéneo de lesiones que varían desde un grado bajo de malignidad, curables con medidas quirúrgicas locales, hasta altos grados de malignidad, con frecuentes diseminaciones por el neuroeje, a

**Tabla 1.** Distribución del cáncer infantil según la edad y el tipo de diagnóstico

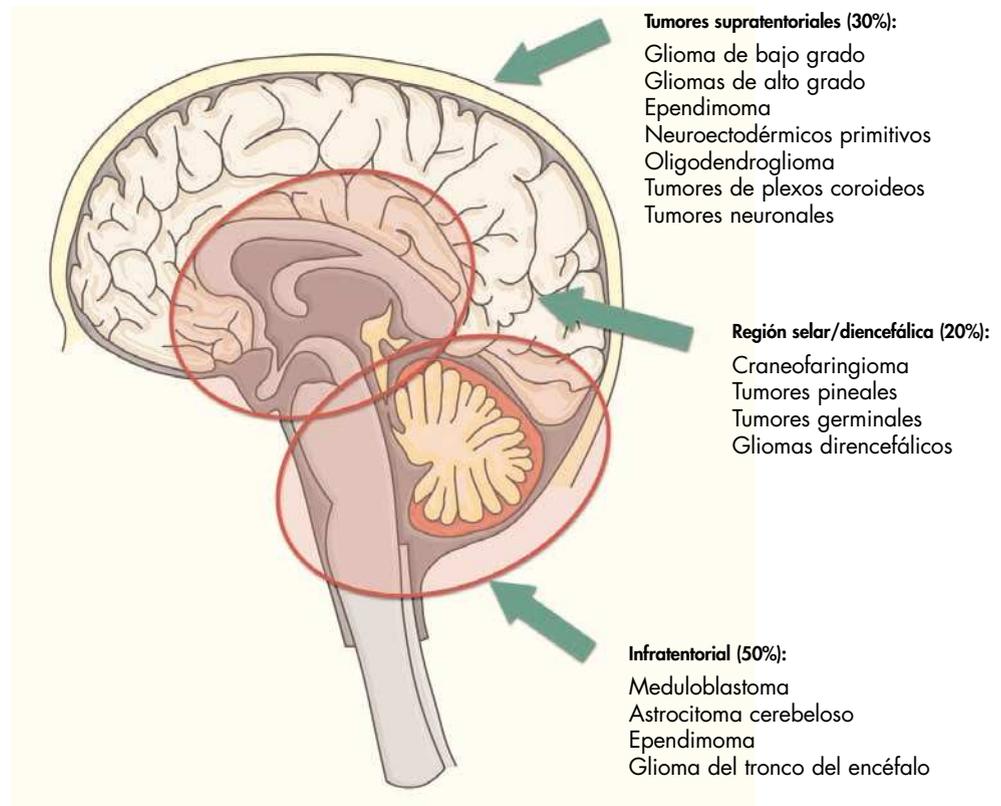
Tumor	Distribución general (%)	Edad		
		< 5 años (%)	5-9 años (%)	10-14 años (%)
Leucemia	31,5	36	33,5	22
Sistema nervioso central	20	16,5	28	20
Linfoma	11	4	13	21
Neuroblastoma	8	14,5	3	1
Nefroblastoma	6,5	10	5,5	1
Retinoblastoma	3	6,5	0,5	0,1
Tumores óseos	4,5	0,5	4,5	11,5
Partes blandas	7	5,5	7,5	9
Germinales	3,5	3,5	2	5,5
Carcinomas	3,5	1	2,5	9
Otros	1,5	5	0,1	0,1

## Lectura rápida



El cáncer es poco frecuente durante la infancia. Su incidencia varía según la edad, el sexo, la raza y la localización geográfica. A partir de estudios nacionales comparables podemos estimar una incidencia anual de 12 a 14 casos por 100.000 habitantes en menores de 15 años. Un 60% se corresponderán con tumores sólidos y un 40% serán diagnósticos de leucemia o linfoma.

Aun cuando el cáncer continúa siendo una de las principales causas de muerte en la infancia, la mortalidad en nuestro medio ha disminuido más del 50% desde los años sesenta y el porcentaje de pacientes pediátricos curados, mediante la aplicación de los tratamientos actuales, supera el 70%.



**Figura 1.** Distribución de los tumores cerebrales de la infancia según la localización e histología.

menudo con pronóstico fatal, a pesar de la aplicación de todo tipo de medidas terapéuticas. Aproximadamente un 50% son infratentoriales, localizándose una mayoría de ellos en el cerebelo y cuarto ventrículo. Un 20% ocupan la región selar/supraselar y/o diencefálica. El 30% restante ocupa áreas supratentoriales (fig. 1). Histológicamente se dividen en tumores gliales (astrocitomas y ependimomas) y tumores no gliales –meduloblastoma y otros neuroectodérmicos primitivos–; existen formas mixtas que combinan elementos neuronales y gliales (p. ej., ganglioglioma) y una miscelánea compleja que engloba entidades menos frecuentes en la infancia (craneofaringioma, meningioma, germinales o tumores del plexo coroideo).

Los hallazgos clínicos fundamentales que nos hacen pensar en la existencia de un tumor cerebral son la presencia de hipertensión intracraneal y un déficit neurológico focal. La hipertensión intracraneal clásicamente se manifiesta por cefaleas, vómitos, diplopía y papiledema. En lactantes, la manifestación de estos fenómenos puede reducirse a irritabilidad y estreñimiento. Los vómitos tienen un carácter variable y pueden asociarse o no a cefalea. La diplopía secundaria a parálisis del VI par es consecuencia de la hipertensión y no un signo de focalidad. Un 20% de los casos comienza con parálisis de pares craneales. Los tumores de la fosa posterior con frecuencia presentan cuadros de ataxia. En

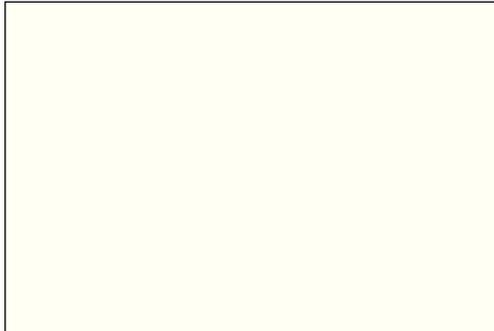
ocasiones, la presencia de papiledema es el único signo de hipertensión intracraneal.

En la actualidad, el diagnóstico de estos tumores se ha visto facilitado por el desarrollo de técnicas radiológicas de alta resolución: tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear (fig. 2).

### Astrocitomas

Son el grupo más frecuente de tumores del SNC. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se clasifican por criterio histológico en: *a)* bajo grado de malignidad: astrocitoma pilocítico y astrocitoma no pilocítico de bajo grado (fibrilar protoplasmático y gemistocítico); *b)* alto grado: glioma anaplásico y glioblastoma multiforme, y *c)* otros: los oligodendrogliomas, que pueden ser benignos y malignos. En lactantes se describen con cierta frecuencia tumores epiteliales disembrionarios y gangliogliomas desmoplásicos. En general el grado del tumor se relaciona con el pronóstico; así, son de mal pronóstico los de alto grado, así como la existencia de un alto índice de proliferación celular (MIB-1)<sup>2,3</sup>.

La mayoría de astrocitomas son de bajo grado de malignidad y se caracterizan por un crecimiento lento y baja tendencia a la diseminación. Su tratamiento se basa en la cirugía. Si la resección es completa, no es necesario irradiar el lecho quirúrgico. En resecciones incomple-



**Figura 2.** Resonancia magnética donde se observa la existencia de un tumor de la región pineal, tras la administración intravenosa de gadolinio.

tas, cada caso debe individualizarse, y se puede optar por la observación, nueva resección, radioterapia y/o quimioterapia. Habitualmente la radioterapia se reserva para fases de progresión de enfermedad. Los campos de irradiación se circunscriben al área tumoral y las dosis de eficacia son de 5.400 cGy. Se han descrito respuestas a citostáticos (actinomicina D, vincristina y carboplatino)<sup>4</sup>.

El tratamiento de los astrocitomas de alto grado debe incluir la combinación de cirugía, radioterapia y pautas intensivas de quimioterapia (temozolamida, vincristina, carmustina, carboplatino, etopósido, etc.)<sup>5,6</sup>. En general los resultados son pobres, con supervivencias inferiores al 50% de los casos a los 5 años del diagnóstico. La posibilidad de realizar una resección completa inicial se asocia con un mejor pronóstico. La radioterapia debe administrarse a dosis no inferiores a los 5.400 cGy sobre un campo que incluya ampliamente el volumen tumoral. La asociación de pautas de quimioterapia mejora los resultados. En niños menores de 3 años de edad, debido a su gran toxicidad, debe obviarse la radioterapia. El tratamiento se basará exclusivamente en cirugía más quimioterapia<sup>7</sup>.

### **Tumores neuroectodérmicos primitivos**

Su clasificación se basa en criterios histopatológicos y en su localización anatómica. Los de localización cerebelosa históricamente se han denominado meduloblastomas, mientras que los de la región pineal son pinealoblastomas y los supratentoriales se conocen como neuroblastoma central o tumor neuroectodérmico primitivo propiamente dicho. Se han descrito diferencias moleculares entre estas entidades, por otro lado, morfológicamente idénticas<sup>8</sup>.

**Meduloblastoma.** Es un tumor que habitualmente crece en el cerebelo. Tiene una gran capacidad de diseminación a todo el neuroeje e incluso fuera del SNC. Se alcanzan unas tasas de curación entre el 50 y el 70% con pautas que combi-

nan cirugía, radioterapia y quimioterapia. Se consideran pacientes de riesgo intermedio los mayores de 3 años, con localización del tumor primario en la fosa posterior, resección completa (< 1,5 ml de enfermedad residual) tras la cirugía inicial y ausencia de diseminación. El tratamiento se basa en la resección quirúrgica de la lesión, seguida de irradiación radical del neuroeje (5.400 a 5.580 cGy sobre la fosa posterior y 3.600 cGy sobre el resto del neuroeje). La asociación de pautas de quimioterapia complementaria parece mejorar los resultados finales. Con este tratamiento se obtiene un 80% de control de la enfermedad<sup>9</sup>. Se consideran factores de alto riesgo la edad inferior a los 3 años, la enfermedad metastásica, la resección incompleta y la localización primaria fuera de fosa posterior. Con los tratamientos actuales se alcanza en este grupo un control de la enfermedad en un 50% de los casos. En estos pacientes es importante administrar quimioterapia complementaria, especialmente en los menores de 3 años, en los que nunca debe administrarse radioterapia debido a sus efectos secundarios sobre el posterior desarrollo del cerebro<sup>10,11</sup>.

**Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales.** Son tumores de una gran agresividad en los que la media de supervivencia a pesar de recibir tratamiento específico intensivo tan sólo llega a un 30-50% de los casos. El subgrupo de pinealoblastomas tiene mejor pronóstico<sup>12</sup>. El tratamiento se basa en realizar la mayor resección tumoral posible, seguida de radioterapia radical de todo el neuroeje a las máximas dosis tolerables (nunca en menores de 3 años) y pautas de quimioterapia intensiva<sup>13</sup>. En pacientes que alcancen la remisión completa, algunos autores recomiendan la administración de dosis altas de quimioterapia<sup>14</sup>.

### **Gliomas del tronco del encéfalo**

Representan el tercer grupo en frecuencia. De origen generalmente astrocitario, los que infiltran el tronco de forma difusa son de muy mal pronóstico, con una supervivencia inferior al 20%; son de mejor pronóstico los que crecen de forma excéntrica, son quísticos o se desarrollan en el septo (del 40 al 80% de supervivencia a los 5 años)<sup>15</sup>. De difícil abordaje quirúrgico, el tratamiento es la radiación local a la máxima dosis tolerable. No queda claro el carácter benéfico de la quimioterapia<sup>16</sup>.

## **Neuroblastoma**

Es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia. La edad media de presentación es de 2 años y el 80% se diagnostica antes de

## **Lectura rápida**



### **Tumores del sistema nervioso central (SNC)**

Los tumores del SNC ocupan el segundo lugar en frecuencia y representan un 20% del total de procesos malignos. Biológica e histológicamente son un grupo heterogéneo de lesiones; varían desde grados bajos de malignidad, curables con medidas quirúrgicas locales, hasta altos grados de malignidad, con frecuentes diseminaciones por el neuroeje y a menudo con pronóstico fatal a pesar de la aplicación de todo tipo de medidas terapéuticas.



## Lectura rápida



Un 50% son de localización infratentorial (cerebelo y cuarto ventrículo). Un 20% ocupan la región selar/supraselar y/o diencefálica. El 30% restante ocupa áreas supratentoriales. Histológicamente se dividen en tumores gliales (astrocitomas y ependimomas) y tumores no gliales (meduloblastoma y otros tumores neuroectodérmicos primitivos); existen formas mixtas con elementos neuronales y gliales (p. ej., ganglioglioma) y una miscelánea compleja (craneofaringioma, meningioma, germinales o tumores del plexo coroideo).

En general los resultados terapéuticos en niños afectados de tumores del SNC están por debajo de la media de supervivencia respecto a otras enfermedades malignas, especialmente en el grupo de lactantes y/o niños con tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial.



los 5 años; ocasionalmente se diagnostica de forma prenatal mediante ultrasonografía. Se origina a partir de células de la médula adrenal o de ganglios paraespinales del sistema nervioso simpático y característicamente induce una elevación de catecolaminas detectable en orina (ácidos vanilmandélico y homovanílico). La localización más frecuente del tumor primario es el abdomen (un 40% suprarrenal; un 25% ganglio paraespinal); otras localizaciones son el tórax (15%), el cuello (5%) y la pelvis (5%). Un 70% de los casos tienen metástasis en el momento del diagnóstico y las localizaciones más frecuentes son los ganglios regionales, el pulmón, la médula ósea, el hígado, el hueso y el tejido subcutáneo (tabla 2)<sup>17</sup>.

Aunque el neuroblastoma puede presentarse con síntomas generales no específicos como fiebre, malestar general o dolor, la mayoría de los signos y síntomas son secundarios a la compresión o infiltración del tumor primario y/o metástasis. Los síntomas más comunes se deben a la existencia de una masa tumoral o al dolor óseo causado por las metástasis. Las masas retroperitoneales y pélvicas producen compresión de estructuras vasculares y edema de las extremidades. La compresión de la vasculatura renal induce hipertensión. Con cierta frecuencia, las lesiones paravertebrales se introducen a través del foramen intervertebral y comprimen la médula (tumor en reloj de arena). Muy ocasionalmente puede cursar con diarrea acuosa grave secundaria a la secreción de péptidos intestinales vasoactivos. También de forma ocasional se observan síntomas neurológicos paraneoplásicos, como ataxia, opsoclonía y mioclonía (síndrome de Kingsbourne)<sup>18</sup>.

El pronóstico de la enfermedad está relacionado con la edad en que se diagnostica, el estadio tumoral, la localización del tumor primario, el

tipo histopatológico y una serie de variables biológicas de más reciente descripción. Las formas localizadas y los menores de 1 año con características biológicas favorables tienen buen pronóstico. Los niños mayores con enfermedad avanzada tienen un pronóstico más reservado a pesar de la administración de tratamientos intensivos. Son diversas las variables biológicas que se han relacionado con el pronóstico. Son de especial relevancia la clasificación histopatológica de Shimada (evaluación de la estroma, maduración de los neuroblastos e índice de mitosis/cariorexis), aneuploidía del ADN tumoral (pronóstico favorable de la hiperdiploidía) y amplificación del *N-myc* (implicación desfavorable). La amplificación del *N-myc* está relacionada con la eliminación del cromosoma 1p y la ganancia del brazo largo del 17q. La expresión del protooncogén *TRK-A* es de buen pronóstico. Son de mal pronóstico el aumento de los valores de la ARN telomerasa, de la ferritina sérica, de la lactatodeshidrogenasa, de la enolasa neuronal específica y la persistencia de neuroblastos en la médula ósea tras la administración de quimioterapia<sup>19,20</sup>.

El neuroblastoma se ha clasificado en 3 grupos biológicos que implican un pronóstico progresivamente desfavorable. El mejor grupo expresa el receptor de neurotrofina TRK-A, es hiperdiploide y tiende a desaparecer espontáneamente. El grupo intermedio expresa el receptor de neurotrofina TRK-B, ha incorporado un cromosoma adicional 17q, tiene pérdida de heterocigosidad de 14q y es genómicamente inestable. El grupo peor pronóstico pierde el cromosoma 1p y el gen *N-myc* se amplifica<sup>21</sup>.

El tratamiento se estratifica por grupos de riesgo, que a su vez se establecen teniendo en cuenta el estadio tumoral, la edad del niño y las diferentes variables biológicas. Se establecen 3

**Tabla 2.** Sistema de Estadificación Internacional del Neuroblastoma (INSS)<sup>17</sup>

<b>Estadio 1</b>	Tumor localizado con resección completa, con o sin enfermedad microscópica residual; ganglios ipsolaterales negativos para enfermedad microscópica
<b>Estadio 2A</b>	Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta; ganglios ipsolaterales no adherentes negativos para enfermedad microscópica
<b>Estadio 2B</b>	Tumor localizado con o sin resección macroscópica completa, con ganglios ipsolaterales no adherentes positivos para enfermedad. Ganglios contralaterales negativos
<b>Estadio 3</b>	Tumor unilateral irreseccable que cruza la línea media, con o sin afectación de ganglios regionales; o tumor unilateral localizado con afectación de ganglios regionales contralaterales; o tumor de línea media bilateral por infiltración o por afectación ganglionar (irreseccable)
<b>Estadio 4</b>	Cualquier tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos distantes, hueso, médula ósea, hígado, piel u otros órganos (exceptuando lo que queda definido como 4S)
<b>Estadio 4S</b>	Tumor primario localizado (según definición de estadios 1, 2A o 2B), con diseminación limitada a piel, hígado o médula ósea (limitado a lactantes menores de 12 meses)

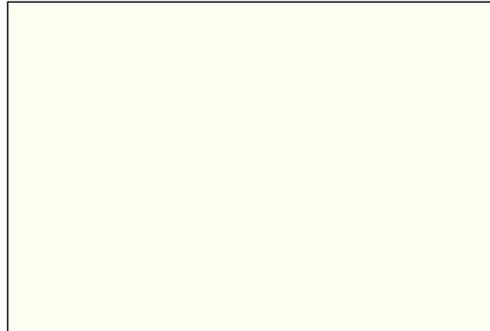
grupos de riesgo. Los pacientes de riesgo bajo tienen una tasa de curación mayor del 90%. El tratamiento se basa en la cirugía y en algunos casos se complementa con 6 a 12 semanas de quimioterapia (carboplatino, ciclofosfamida, adriamicina y etopósido). Los pacientes con riesgo intermedio tienen una tasa de curación del 70 al 90%. Se tratan con cirugía y quimioterapia durante 12 a 24 semanas. Los pacientes de riesgo alto se tratan con quimioterapia combinada agresiva en dosis altas (soporte con trasplante de células madre autólogas), rescate quirúrgico de la lesión primaria y en ocasiones irradiación del lecho tumoral o sobre zonas de metástasis. Finalizado el tratamiento, algunos protocolos incluyen 6 meses de ácido 13-cis-retinoico oral. La supervivencia en este grupo oscila entre un 10 y un 40%<sup>22</sup>.

## Tumor de Wilms (nefroblastoma)

Es el tumor renal más frecuente en la infancia y representa un 6,5% de los tumores sólidos malignos del niño. Es un tumor característico de la edad pediátrica y un 70% se diagnostica antes de los 4 años de edad. Con los tratamientos actuales, más de un 90% sobrevive a la enfermedad. Su frecuencia y distribución etaria y por sexo son constantes en el ser humano<sup>23</sup>.

De etiología desconocida, parece existir una carga genética importante en su desarrollo, mediada por la pérdida de material genético de los cromosomas 11, 16 y 1. Estas alteraciones se desarrollan en células embrionarias precursoras denominadas restos nefrogénicos y dan lugar al desarrollo tumoral. Se asocia a síndromes con sobrecrecimiento (Beckwith-Wiedemann, hemihipertrofia corporal, síndromes de Perlman, de Soto y de Simpson-Golabi-Behemel), que a su vez se han relacionado con mutaciones del gen *WT2* (11p15). También se asocia a otro tipo de alteraciones como la aniridia y malformaciones genitourinarias asociadas a su vez con mutaciones germinales del gen *WT1* (11p13), y finalmente se ha asociado con el síndrome de retraso mental, el síndrome de Bloom y con el síndrome de Denys-Drash<sup>24,25</sup>.

Se manifiesta como una masa abdominal, firme, lobulada, confinada a un hemiabdomen y a menudo descubierta por los propios padres. Ocasionalmente puede ser bilateral. Otros síntomas son dolor, fiebre y hematuria macroscópica. Un 30% cursa con hipertensión. Se disemina por vía hematogena y linfática, y las localizaciones más frecuentes son el pulmón, el hígado y los ganglios linfáticos. Localmente el tumor tiende a invadir a través de la cápsula, el seno renal, los vasos sanguíneos y linfáticos.



**Figura 3.** Tomografía axial computarizada abdominal que muestra la existencia de una gran masa renal compatible con el diagnóstico de tumor de Wilms (nefroblastoma).

Sus características histopatológicas guardan una estrecha relación con el pronóstico. La presencia de anaplasia, bien sea focal (< 10% de campos analizados) o difusa si es generalizada, es el indicador pronóstico más importante. Un 10% de los pacientes muestran características histopatológicas desfavorables<sup>26</sup>.

Ante la sospecha de un nefroblastoma ha de hacerse un diagnóstico diferencial con otras masas abdominales tanto malignas, como es el caso del neuroblastoma o hepatoblastoma, como benignas del tipo de la poliquistosis renal, la trombosis de la vena renal o los hematomas. Con radiología convencional puede ocasionalmente verse una calcificación periférica tipo "cáscara de huevo". La ecografía es de gran utilidad y permite definir el estado de la vena y de las arterias renales. La tomografía axial computarizada torácica y abdominal, con contraste permite una gran definición de la extensión de la enfermedad (fig. 3)<sup>27</sup>.

El tratamiento se basa en la resección quirúrgica, seguida de quimio Tx y en determinados casos de radioterapia. El papel fundamental de la cirugía es el de estadificar el tumor y realizar una resección de las lesiones macroscópicas. También tiene un papel importante la laparotomía de revisión, tras la administración de quimioterapia de inducción de remisión, cuando inicialmente sólo se pudo realizar una resección parcial o en tumores bilaterales, en los que se pretende conservar la función renal. Los agentes citostáticos que han demostrado una mayor eficacia son la actinomicina D, la vincristina y la adriamicina. En pautas alternativas se incluyen ifosfamida, cisplatino y etopósido. Existen indicaciones de radioterapia en determinadas situaciones de enfermedad residual tras la cirugía, si bien es una técnica que tiende a restringirse al máximo dada la gran toxicidad que muestra en edades pediátricas. A pesar de los grandes avances, el pronóstico continúa siendo pobre en pacientes afectados de tumores sarcomatosos o con histología desfavorable. En estos

### Lectura rápida



#### Neuroblastoma

Es el tumor sólido extracraneal más típico de la infancia. Secreta catecolaminas.

Su probabilidad de supervivencia guarda una estrecha relación con diversos factores pronóstico, entre los que cabe destacar la edad del niño, el estadio tumoral, la amplificación del *N-myc* y la clasificación histopatológica.

El tratamiento debe estratificarse según dichos parámetros.



## Lectura rápida



### Nefroblastoma

El tumor de Wilms (nefroblastoma) es la entidad maligna de mejor pronóstico en la infancia. Las tasas de supervivencia están en un 92% de los casos. Debe tenerse especial cuidado con las formas de mal pronóstico (histología desfavorable/estadios avanzados).

### Rabdomiosarcoma

Es un tumor maligno de origen musculoesquelético. Representa el 7% de los tumores sólidos en niños de 0 a 14 años. Existen 4 localizaciones anatómicas de la enfermedad típicas: cabeza y cuello (35-40%), tracto genitourinario (20%), extremidades (15-20%) y tronco (10-15%).

Más del 50% de los pacientes llega a curarse. El pronóstico viene condicionado por el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.



casos se han ensayado programas de intensificación de quimioterapia con soporte mediante trasplante autólogo de médula ósea<sup>28,29</sup>.

## Sarcomas de partes blandas. Rabdomiosarcoma

Los tumores que crecen en tejidos blandos presentan una gran diversidad tanto en su aspecto histopatológico como en el grado de malignidad. En la infancia, el grupo más representativo son los de origen muscular y alta malignidad, que se denominan rabdomiosarcomas.

### Rabdomiosarcoma

Es un tumor maligno de origen musculoesquelético. Representa el 7% de los tumores sólidos en niños de 0 a 14 años. No tiene una preferencia de edad pero sí es más frecuente en varones y en la raza blanca. Se ha descrito su asociación con el síndrome de Li-Fraumeni (mutación germinal del *p53*), con la neurofibromatosis tipo I y con el síndrome de Beckwith-Wiedemann<sup>30</sup>. La mayoría se presentan de forma esporádica sin ningún factor de riesgo o predisposición reconocible. Existen 4 localizaciones anatómicas de enfermedad típicas: cabeza y cuello (35-40%), tracto genitourinario (20%), extremidades (15-20%) y tronco (10-15%). El rabdomiosarcoma de cabeza y cuello crece predominantemente en la órbita, nasofaringe, antro maxilar, oído medio y partes blandas de calota, cara y cuello. En la zona genitourinaria, en el niño pequeño afecta a la vejiga, próstata y vagina; en el adolescente es más común la afección paratesticular y del cordón espermiático<sup>31</sup>.

Crece inicialmente en forma de masa indolora que desplaza estructuras. Los síntomas guardan relación con la localización y el efecto de masa correspondiente. El diagnóstico es histopatológico. Histológicamente existen 3 subtipos bien diferenciados: *a*) tipo embrionario, que engloba la forma botrioides; es el más frecuente en menores de 15 años de edad (60-70%); *b*) tipo alveolar, que es un tumor de mayor agresividad y predomina en adolescentes mayores, y *c*) tipo pleomórfico, que es poco frecuente y suele afectar primariamente a las extremidades<sup>32</sup>. En un 60% de los casos con histología alveolar se ha descrito la existencia de una translocación entre el gen *FKHR* (cromosoma 13) y el gen *PAX3* (cromosoma 2) o el *PAX7* (cromosoma 1). En las formas embrionarias, con frecuencia se observa la pérdida de material genómico en la región 11p15, así como mutaciones puntuales en 1p11-1q11. En ambas formas se describen con frecuencia ganancias en los cromosomas 2, 8,

12 y 13. Este conjunto de alteraciones parecen guardar relación con el proceso de transformación maligna<sup>33</sup>.

El pronóstico del rabdomiosarcoma se relaciona con el sitio de origen, la reseccabilidad, la presencia de metástasis, el número de éstas y el tipo histopatológico. Son localizaciones de buen pronóstico la órbita, la cabeza y el cuello no parameningeo, paratesticular, la vagina y las vías biliares. Son de mejor pronóstico los tipos con histología embrionaria, estadios localizados de tumor y primarios menores de 5 cm. Implican un pronóstico desfavorable la existencia de enfermedad metastásica, la persistencia de enfermedad residual tras la cirugía y el subtipo alveolar. Es importante realizar un estudio detallado de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y tras la resección quirúrgica del tumor primario con objeto de establecer un criterio pronóstico y definir la pauta de tratamiento a seguir<sup>34,35</sup>.

Respecto al tratamiento, cuando se utiliza una sola modalidad terapéutica es difícil obtener la curación, dado que es un tumor que se disemina de forma temprana a través de la sangre y los linfáticos. La resección quirúrgica debe realizarse con amplios márgenes de tejido sano. La combinación con quimioterapia previa ha permitido reducir la radicalidad de los planteamientos quirúrgicos, especialmente en localizaciones en las que la cirugía radical tiene graves secuelas (p. ej., cara y cuello). La radioterapia es de gran eficacia en el control local de la enfermedad residual o en el tratamiento de lesiones no quirúrgicas. También se han utilizado técnicas de braquiterapia o de radiación intraoperatoria con buenos resultados; la quimioterapia es capaz de inducir respuestas especialmente en las formas embrionarias. Los agentes con mayor actividad son la adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina D, vincristina, etopósido e ifosfamida<sup>36,37</sup>.

Más del 50% de los pacientes llega a curarse. El pronóstico viene condicionado por el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico (supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 80% en el grupo I frente al 20% en el grupo IV), por la localización anatómica (un 90% en órbita, un 20% en retroperitoneo) y por el subtipo histológico (un 60% en el embrionario frente al 30% en el pleomórfico)<sup>37</sup>.

## Tumores óseos

Los tumores óseos malignos representan el 5,6% de todos los tumores malignos del niño y el adolescente. De acuerdo con su incidencia, los más frecuentes son el osteosarcoma (60%) y el sarcoma de Ewing (30%). Una mayoría de osteosarcomas se desarrollan en las 2 primeras

décadas de la vida y predominan en varones. La localización primaria habitual son las metáfisis de huesos largos. El fémur es el hueso afectado con más frecuencia, seguido de la tibia y el húmero. El sarcoma de Ewing tiene una clara predilección por desarrollarse en la segunda década de la vida, y es excepcional por debajo de los 5 años y por encima de los 30 años. Generalmente se desarrolla en la diáfisis de huesos largos, si bien en un 50% de los casos asienta en huesos planos (pelvis, costillas). Existe una forma extraósea que cuando crece en la pared torácica se denomina tumor de Askin. Tanto en la raza negra como en la amarilla se ha detectado una menor incidencia sin que este fenómeno quede bien explicado<sup>38,39</sup>.

Las radiaciones ionizantes son el único factor ambiental conocido capaz de inducir el desarrollo de un osteosarcoma en el ser humano<sup>40</sup>. La etiología del sarcoma de Ewing continúa siendo desconocida. En la mayoría de los casos, las células tumorales presentan una translocación (11;22) (q24;q12), que implica el desarrollo de una transcripción quimérica de carácter oncogénico<sup>41</sup>.

La presentación clínica habitual de los tumores óseos consiste en inflamación y dolor de la zona afectada, así como el desarrollo progresivo de una tumoración dura en el osteosarcoma y una masa localmente fluctuante con eritema e hipertermia que semeja un proceso inflamatorio en el sarcoma de Ewing. En el osteosarcoma, un 20% de los pacientes presentan enfermedad metastásica pulmonar en el momento del diagnóstico<sup>38</sup>. Un 26% de los pacientes con sarcoma de Ewing presentan metástasis al diagnóstico, localizadas principalmente en el pulmón, la médula ósea y otros huesos<sup>39</sup>.

El diagnóstico se basa en el estudio anatómopatológico de una porción representativa de la lesión obtenida mediante biopsia. La evaluación previa incluye historia clínica detallada, exploración física, radiológica y de laboratorio. Los exámenes de laboratorio tienen un carácter complementario, dado que ninguno es patognomónico; deben realizarse hemograma, función hepática y renal, fosfatasa alcalina y lactatodeshidrogenasa. En el osteosarcoma, un 46% presenta valores elevados de fosfatasa alcalina y un 30% de lactatodeshidrogenasa. En el sarcoma de Ewing, las elevaciones de lactatodeshidrogenasa se han relacionado con la existencia de enfermedad metastásica y con tumores primarios de gran volumen (> 300 ml). El estudio radiológico con radiología convencional, tomografía computarizada, resonancia magnética y gammagrafía con tecnecio es fundamental para valorar la extensión de la enfermedad, así como para planificar la estrategia quirúrgica que se debe seguir.

En el tratamiento del osteosarcoma, el papel de la cirugía es fundamental. Para obtener la curación en este tumor es necesario reseccionar toda la enfermedad macroscópicamente visible tanto del tumor primario como de las localizaciones metastásicas. La combinación de quimioterapia neoadyuvante (previa a la cirugía) con técnicas quirúrgicas reconstructivas está permitiendo realizar resecciones completas con conservación de la extremidad afectada en la mayoría de los pacientes. El papel de la radioterapia ha quedado reservado a situaciones paliativas, y no se utiliza en los planteamientos terapéuticos iniciales. La quimioterapia desempeña un papel fundamental en el enfoque actual de esta enfermedad. Múltiples citostáticos han demostrado actividad en el osteosarcoma (metotrexato, adriamicina, cisplatino, ciclofosfamida y vincristina). Los tratamientos contemplan una primera fase de quimioterapia denominada adyuvante, que se administra con objeto de facilitar la posterior cirugía del tumor primario. Realizada ésta, se complementa con quimioterapia postoperatoria. Con este tipo de abordaje se pueden alcanzar curaciones que rondan el 75% de los pacientes, la mayoría de los cuales conservan la funcionalidad de la extremidad. Los factores pronósticos más importantes son el estadio de la enfermedad, la posibilidad de realizar una resección completa del tumor primario y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, expresada como necrosis tumoral<sup>42</sup>.

El tratamiento del sarcoma de Ewing se ha fundamentado en la combinación de quimioterapia más radioterapia. Conceptualmente es un tumor diseminado en el momento del diagnóstico, por lo que tanto abordajes que sólo contemplan el control de la enfermedad local rápidamente se siguen de progresión a distancia. Múltiples agentes citostáticos han demostrado ser eficaces en el sarcoma de Ewing (ciclofosfamida, actinomicina D, ifosfamida, etopósido, adriamicina y vincristina)<sup>43</sup>. Respecto a la radioterapia hay que señalar que, aunque es un tumor muy radiosensible, para obtener un adecuado control local de la enfermedad es necesario administrar dosis altas de radioterapia sobre el hueso afectado (4.500-5.500 cGy). Recientemente se ha planteado el papel de la resección quirúrgica de los tumores primarios, con objeto de disminuir la toxicidad inducida por las altas dosis de radioterapia.

Los factores pronósticos más importantes en el sarcoma de Ewing son el estadio tumoral en el momento del diagnóstico, el volumen tumoral y la localización del tumor primario. Son factores de buen pronóstico los tumores localizados, con volúmenes inferiores a 300 ml y localizados en las extremidades. La combinación de radioterapia externa, quimioterapia y cirugía

## Lectura rápida



### Tumores óseos

Los tumores óseos malignos representan el 5,6% de los tumores malignos pediátricos. Los más frecuentes son el osteosarcoma (60%) y el sarcoma de Ewing (30%).

El osteosarcoma se desarrolla en las 2 primeras décadas de la vida y predomina en varones. La localización primaria habitual son las metáfisis de huesos largos.

El sarcoma de Ewing tiene predilección por la segunda década de la vida, y es excepcional por debajo de los 5 años y por encima de los 30 años. Generalmente se desarrolla en diáfisis de huesos largos, si bien en un 50% de los casos asienta en huesos planos (pelvis, costillas). Existe una forma extraósea, que cuando crece en la pared torácica se denomina tumor de Askin.



## Lectura rápida



### Tumores hepáticos

La mayoría de los tumores hepáticos infantiles son malignos (el 70%; un 50% hepatoblastomas, un 40% carcinomas hepatocelulares y un 10% sarcomas indiferenciados).

Los tumores benignos más frecuentes son hemangiomas, hamartomas y hemangiendotelomas.

La supervivencia media del hepatoblastoma es del 70% de los casos. La supervivencia media del carcinoma hepatocelular es del 25%.



con preservación funcional de la extremidad permite la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de un 70% de los pacientes afectados de sarcoma de Ewing<sup>44</sup>.

## Tumores hepáticos

El carcinoma hepático es el tumor más frecuente en el período neonatal, si bien en general los tumores malignos del hígado tienen una baja incidencia en la infancia. La mayoría de los tumores hepáticos infantiles son malignos (el 70%; un 50% hepatoblastomas, un 40% carcinomas hepatocelulares y un 10% sarcomas indiferenciados). Los tumores benignos más frecuentes son hemangiomas, hamartomas y hemangiendotelomas. Son algo más frecuentes en el varón (relación varón:mujer de 1,3:1) y presentan una mayor prevalencia en Asia y África. Los factores que parecen predisponer a esta patología son algunas enfermedades hereditarias como la tirosinosis, la infección por el virus de la hepatitis B, la ingesta de aflatoxinas, el síndrome de alcohol fetal, los tratamientos con andrógenos y la inmunodepresión iatrogénica.

### Hepatoblastoma

Es un tumor formado por tejido hepático inmaduro con diferentes grados de diferenciación, lo que determina la existencia de diversos subtipos: embrionario, fetal y anaplásico. Pueden ser solitarios o multicéntricos. Metastatiza por vía hematológica y linfática; más del 90% se dan en pacientes menores de 3 años de edad y suelen asociarse con gran frecuencia a malformaciones y síndromes congénitos.

El diagnóstico se basa en la presencia de una hepatomegalia tumoral, ocasionalmente acompañada de dolor, fiebre, anorexia, vómitos, pérdida de peso e ictericia. Es frecuente la elevación de la alfafetoproteína y la lactatodeshidrogenasa y la presencia de hipertransaminasemia. El diagnóstico se realiza por métodos radiológicos (tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear) y angiográficos, previos a la confirmación biopsica. El tratamiento es la resección quirúrgica de toda la lesión. Responde a quimioterapia (combinaciones de cisplatino, adriamicina y vincristina), estas pautas pueden utilizarse para facilitar la resección quirúrgica. En pacientes con enfermedad localizada en el hígado puede plantearse la realización de un trasplante hepático. Tiene una supervivencia media del 70% de los casos<sup>45</sup>.

### Carcinoma hepatocelular

Es un tumor histológicamente similar al del adulto, que presenta hepatocitos maduros con distintos grados de diferenciación. Metastatiza

por vía hematológica y linfática. Con cierta frecuencia invade las venas hepáticas, incluida la cava. La edad de presentación es más tardía (segunda infancia y adolescencia). En un 30% de los casos el tumor asienta sobre una cirrosis previa consecuencia de un proceso primario del tipo de tirosinosis, galactosemia, déficit de alfa-1-antitripsina, glucogenosis, cistinosis, enfermedad de Wilson, cistinuria y enfermedad de Soto.

El diagnóstico es histopatológico. Un 40% cursa con elevación sérica de alfafetoproteína y el único tratamiento efectivo es la resección quirúrgica completa de la lesión, a pesar de la cual existe una elevada incidencia de recidiva local. La variante fibrolamelar tiene un mejor pronóstico y la respuesta a la quimioterapia es mucho menor que en el caso del hepatoblastoma. En la enfermedad intrahepática localizada puede realizarse un trasplante hepático. La supervivencia media es de un 25% de los casos<sup>46</sup>.

## Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales constituyen el 2% de las enfermedades malignas de la infancia. Se localizan primariamente tanto en la zona gonadal (ovario y testículo) como en una variedad de localizaciones extragonadales. Histológicamente se reconocen 5 tipos diferentes y con frecuencia son lesiones mixtas. Las células germinales primordiales se originan en el saco vitelino entre la cuarta y sexta semanas de la vida fetal y migran para formar la gónada normal. Una migración anormal justifica la aparición de estos tumores en la línea media (sacroccóigeo, retroperitoneo, mediastino, cuello y SNC). Metastatizan por vía linfática y vascular sembrando el peritoneo y la cavidad pleural, y son localizaciones frecuentes el pulmón, el hígado, el cerebro y los ganglios. Característicamente estos tumores son productores de alfafetoproteína y de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica. Cuando así ocurre, estas proteínas anómalas son un marcador muy fiable de evolución tumoral<sup>47</sup>.

Aunque el seminoma y el coriocarcinoma son los tumores testiculares germinales típicos del adulto, en el niño los más frecuentes son el carcinoma embrionario y el del saco vitelino. De la misma manera, el tumor más frecuente de ovario de adulto es el carcinoma epitelial, mientras que en las niñas un 90% son tumores germinales<sup>47</sup>.

Las manifestaciones clínicas guardan relación con la localización del tumor primario. Los tumores ováricos generalmente pasan inadvertidos hasta que alcanzan un tamaño considerable y comprimen estructuras abdominopélvicas.

**Tabla 3.** Tratamiento de los tumores de células germinales en la infancia de acuerdo con su localización. Histología y estadio tumoral

Histología	Localización primaria	Estadio	Tratamiento
Teratoma maduro	Todas	Localizado	Resección quirúrgica
Teratoma inmaduro	Todas	Localizado	Resección quirúrgica
Testicular maligno	Testículo	Estadio I	Cirugía
	Testículo	Estadio II-IV	Cirugía + PEB
Tumor nosenimatoso maligno	Ovárico	Estadios I-IV	Cirugía + PEB
	Extragonadal	Estadios I-II	Cirugía + PEB
	Extragonadal	Estadios III-IV	Cirugía + DA-PEB

PEB: cisplatino, etopósido, bleomicina; DA: dosis altas.

Los tumores germinales testiculares cursan como una masa sólida indolora que con frecuencia se acompaña de un hidrocele.

De las localizaciones extragonadales, la más frecuente es la región sacra. En menores de 2 meses de edad suelen ser benignos, mientras que en mayores de dicha edad un 50% son malignos. Los tumores germinales presacros deben diferenciarse de lesiones benignas de la zona, así como del neuroblastoma pélvico y del cordoma. Los de localización intratorácica generalmente crecen en el mediastino anterior y suelen presentar calcificaciones que ayudan a diferenciarlos del timo y de linfomas. En el SNC suelen situarse en la región pineal.

La cirugía desempeña un doble papel: establecer el diagnóstico mediante la toma de una biopsia y realizar una estadificación adecuada. Siempre que sea posible ha de realizarse la resección completa de la lesión. La quimioterapia y la radioterapia son capaces de inducir remisiones y obtener curaciones en tumores de células germinales de la infancia. Los citostáticos con mayor actividad son el cisplatino, la bleomicina, la vimblastina, el etopósido, la ciclofosfamida, la ifosfamida y la actinomicina D. La radioterapia es de gran utilidad especialmente en tumores de localización extragonadal, pero debe valorarse individualmente su aplicación según la edad del paciente. Los germinomas son exquisitamente radiosensibles. Los factores pronósticos más importantes son el estadio tumoral en el momento del diagnóstico (el 90% localizados frente a un 20% de metastásicos; supervivencia mayor de 5 años) y el subtipo histológico, de modo que los de mejor pronóstico son los germinomas (90%) y los de peor pronóstico el coriocarcinoma (25%) (tabla 3)<sup>48</sup>. La quimioterapia de dosis altas con trasplante de células madre autólogas está en estudio para el tratamiento de pacientes que progresan con tratamientos convencionales<sup>49,50</sup>.

## Bibliografía



- Importante   ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. n.º 99-4649.
- Kleihues P, Cavenee WK, editors. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000; p. 208-41.
- Pollack IF, Hamilton RL, Burham J, Holmes EJ, Finkelstein SD, Spoto R, et al. Impact of proliferation index on outcome in childhood malignant gliomas: results in a multi-institutional cohort. Neurosurgery 2002;50:1238-44.
- Lesser GJ. Chemotherapy of low grade gliomas. Semin Radiat Oncol 2001;11:138-44.
- Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, Brant C, Li H, Yates AJ, et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. J Neurosurg 1999;90:52-9.
- Kalifa C, Valteau D, Pizer B, Vassal G, Grill J, Hatrmann O. High dose chemotherapy in childhood brain tumours. Child Nerv Syst 1999;15:498-505.
- Duffner PK, Krischer JP, Burger PC, Cohen ME, Backstrom JW, Horowitz ME, et al. Treatment of infants with malignant gliomas: the POG experience. J Neurooncol 1996; 28:245-56.
- Nicholson JC, Ross FM, Kohler JA, Ellison DW. Comparative genomic hybridization and histological variation in primitive neuroectodermal tumours. Br J Cancer 1999;80:1322-31.
- Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, et al. Treatment of children with medulloblastoma with reduced dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 1999;17:2127-36.
- Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. N Engl J Med 1993;328:1725-31.
- Copeland DR, DeMoore C, Moore BD III, Ater JL. Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: a longitudinal study. J Clin Oncol 1999;17:3476-86.
- Jakacki RI, Zeltzer PM, Boyett JM, Albright AL, Allen JC, Geyer JR, et al. Survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children: a report of the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1995;13:1377-83.

## Lectura rápida



### Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales constituyen el 2% de las enfermedades malignas de la infancia. Se localizan tanto en la zona gonadal (ovario y testículo) como en una variedad de localizaciones extragonadales. Histológicamente se reconocen 5 tipos diferentes y con frecuencia son lesiones mixtas.

Los factores pronósticos más importantes son el estadio tumoral en el momento del diagnóstico (un 90% en los localizados frente a un 20% en los metastásicos; supervivencia mayor de 5 años) y el subtipo histológico. Los de mejor pronóstico son los germinomas (90%) y los de peor el coriocarcinoma (25%).



## Bibliografía recomendada

**Ferris J, García J, López JA, Pellicer C. Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. An Esp Pediatr 1999;50:4-13.**

*Es un trabajo que complementa al anterior. Se hace un análisis detallado de aspectos genéticos relacionados con tumores infantiles y su relación con síndromes hereditarios recesivos, dominantes y con síndromes cromosómicos no hereditarios.*

**Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbi W, Cheng H, Gurney J, et al. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer. JAMA 2003;290:1583-92.**

*Es un trabajo interesante que analiza la calidad de vida y los efectos secundarios de un gran colectivo de supervivientes de un cáncer infantil una vez que han alcanzado la vida adulta (n = 9.535). Es un trabajo excelente de referencia para poder valorar los efectos secundarios a largo plazo de los tratamientos antitumorales recibidos en edad pediátrica.*

**Lindor MN, Greene MH, and the Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer syndromes. J Natl Cancer Inst 1998;90:1039-71.**

*Es un artículo especial de la revista que revisa de forma muy actualizada 35 diferentes síndromes familiares que presentan una mayor incidencia de cáncer. Se analizan los conocimientos genéticos y clínicos de que se dispone en la actualidad, y se dan pautas de actuación tanto en el terreno de la prevención como del diagnóstico temprano.*

13. Reddy AT, Janss AJ, Phillips PC, Weiss HL, Packer RJ. Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy. *Cancer* 2000;88:2189-93.
14. Strother D, Ashley D, Kellie SJ, Patel A, Jones-Wallace D, Thompson S, et al. Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: results of a collaborative study. *J Clin Oncol* 2001;15:2696-704.
15. Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: a review. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1998;40:265-71.
16. Freeman CR, Kneper J, Kun LE, Sandford RA, Kadota R, Mandell L, et al. A detrimental effect of a combined chemotherapy-radiotherapy approach in children with diffuse intrinsic brain stem gliomas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000;47:561-4.
17. ● Ikeda H, Lehara T, Tsuchida Y, Kaneko M, Hata J, Naito H, et al. Experience with International Neuroblastoma Staging System and Pathology Classification. *Br J Cancer* 2002;86:1110-6.
18. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, Foot AB, Roald B, Kohler JA, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group "Survey" 1982-1992. *Eur J Cancer* 2000;36:901-8.
19. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Gerbing RB, et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: a prospective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1260-8.
20. Poremba C, Hero B, Goertz HG, Scheel C, Wai D, Schaefer KL, et al. Traditional and emerging molecular markers in neuroblastoma prognosis: the good, the bad and the ugly. *Klin Padiatr* 2001;213:186-90.
21. ● Lastowska M, Cullinane C, Variend S, Cotterill S, Bown N, O'Neill S, et al. Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:3080-90.
22. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay RK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999;341:1165-73.
23. ● Mitchell C, Jones PM, Kelsey A, Vujanic GM, Marsden B, Shannon R, et al. The treatment of Wilms' tumour: results of the United Kingdom Children's cancer study group (UKCCSG) second Wilms' tumour study. *Br J Cancer* 2000;83:602-8.
24. Diller L, Ghahremani M, Morgan J, Grundy P, Reeves C, Breslow N, et al. Constitutional WT1 mutations in Wilms' tumor patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3634-40.
25. Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet* 1998;79:268-73.
26. Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, De Kraker J, Delemarre JF. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:317-23.
27. Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM. Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:579-85.
28. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy PE, Thomas PR, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:237-45.
29. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy PE, Thomas PR, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3744-51.
30. Diller L, Sexsmith E, Gottlieb A, Li FP, Malkin D. Germline p53 mutations are frequently detected in young children with rhabdomyosarcoma. *J Clin Invest* 1995;95:1606-11.
31. ● Gurney JG, Young JL Jr, Roffers SD, et al. Soft tissue sarcomas. En: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al, editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub n.º 89-4649; p. 111-24.
32. Parham DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol* 2001;14:506-14.
33. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer MH, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20:2672-9.
34. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:215-20.
35. Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1997;80:1165-70.
36. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma - a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2003;21:78-84.
37. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruyman FB, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19:3091-102.
38. ● Link MP, Gebhart MC, Meyers PA. Osteosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2002; p. 1051-89.
39. ● Ginsberg JP, Woo SY, Johnson ME, Hicks ME, 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, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2002; p. 973-1016.
40. Tabone MD, Terrier P, Pacquement H, Brunat M, Smchmitt C, Babin A, et al. Outcome of radiation-related osteosarcoma after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases. *J Clin Oncol* 1999;17:2789-95.
41. De Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huduv AG, et al. EW5-FL11 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1248-55.
42. ● Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-90.
43. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348:694-701.
44. Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R, Laverdiere C, Healey JH, LaQuaglia MP, et al. Long-term event free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2003;21:3423-30.
45. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, Reynolds M, Quinn JJ, Finegold MJ, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2665-75.
46. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Liu-Mares W, Douglass EC, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:2789-97.
47. ● Cushing B, Perlman EJ, Marina NM, Castleberry RP. Germ cell tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2002; p. 1091-114.
48. ● Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstric A, Beyer J, Metzner B, et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999;17:3450-6.
49. Bhatia S, Abouner R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cornetta K, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3346-51.
50. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, Bajorin DF, Macapinlac HA, Bains M, et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 2000;18:1173-80.