

Neoplasias sólidas malignas durante el primer año de vida

R. Gómez-Martínez^a, N. Silva-Padilla^a, B. Torres-Sauza^b y J. Huerta-Rosas^c

Servicios de ^aOncología Pediátrica, ^bPediatría Médica y ^cCirugía Pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco. México.

Antecedentes

Los tumores sólidos malignos en el primer año de vida son raros. En México, las neoplasias malignas ocupan el décimo lugar como causa de mortalidad en este grupo de edad. Sin embargo, existe poca información sobre las características clínicas de estos enfermos. Este artículo muestra los resultados de una serie de pacientes atendidos en un hospital de concentración.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo en pacientes menores de un año de edad con diagnóstico de neoplasia maligna sólida tratados en los últimos 5 años. Se investigó la edad al diagnóstico, el sexo, el peso al nacimiento, las malformaciones congénitas concomitantes, el tiempo de evolución de la enfermedad, el tipo de neoplasia, las modalidades de tratamiento empleadas, análisis de supervivencia y secuelas.

Resultados

Se analizaron 45 pacientes; el promedio de edad al diagnóstico fue de 150 días, el rango del tiempo de evolución fue de 1-180 días. Los tumores más frecuentes fueron neuroblastoma (31%), nefroblastoma (13%) y retinoblastoma (13%). Dos tercios de los casos se presentaron con enfermedad avanzada. La resección de la tumoración se logró en el 55%; el 80% de los pacientes recibieron quimioterapia y el 2% radioterapia. Se observaron secuelas posteriores al tratamiento en el 24%. La supervivencia global fue del 81% a 66 meses.

Conclusiones

Debido a la rareza del cáncer a esta edad y a que la mayoría de los pacientes presentaron enfermedad avanzada al diagnóstico, es necesario sensibilizar a los pediatras para efectuar una detección precoz, así como realizar estudios multicéntricos para desarrollar protocolos que incrementen la tasa de curación, disminuyendo las complicaciones del tratamiento y las secuelas.

Palabras clave:

Cáncer. Lactantes. Supervivencia. Neuroblastoma. Nefroblastoma. Tratamiento. Tumores.

SOLID MALIGNANT NEOPLASMS IN THE FIRST YEAR OF LIFE

Background

Solid malignant tumors occurring during the first year of life are rare. In Mexico, cancer is the tenth leading cause of mortality in this age group. However there is insufficient information about the characteristics of these children. This report aims to present our experience in a single hospital.

Patients and methods

A retrospective study was carried out in all patients diagnosed with solid malignant tumors during the first year of life who were treated in our institution during the previous 5 years. The variables analyzed were age at diagnosis, sex, birth weight, congenital malformations, time since onset of presenting features, type of neoplasm, treatment modalities, overall survival and sequelae.

Results

We analyzed 45 patients; the mean age at diagnosis was 150 days and the time since onset of presenting features ranged from 1-180 days. The most frequent tumors found were neuroblastoma (31%), nephroblastoma (13%) and retinoblastoma (13%). Two thirds of the patients presented with advanced stages. Complete tumoral resection was achieved in 55% of the patients, chemotherapy was administered in 80% and radiotherapy in only 2%. Complications after treatment were observed in 24% of the patients. The overall survival was 81% at 66 months of follow-up.

Correspondencia: Dr. R. Gómez-Martínez.

Servicio de Oncología Pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez, 735, Col. Independencia, CP 44340. Guadalajara, Jalisco. México. Correo electrónico: ricardo_gomezmartinez@yahoo.com.mx

Recibido en enero de 2005.

Aceptado para su publicación en febrero de 2005.

Conclusions

Because cancer is rare in this age group and most of the patients had advanced disease at diagnosis, pediatricians should be more aware of these tumors to increase their early detection. In addition, multicenter studies should be performed to develop better treatment protocols that would improve prognosis and quality of life in these patients.

Key words:

Cancer. Infants. Survival. Neuroblastoma. Nephroblastoma. Treatment. Neoplasm.

INTRODUCCIÓN

El cáncer en edad pediátrica es una entidad rara, pues representa entre el 1 y el 2% de todos los casos de cáncer diagnosticados¹. Anualmente 1 de cada 10.000 niños desarrollará la enfermedad². A pesar de esto, el cáncer es la principal causa de muerte no accidental en la población menor de 15 años en los países industrializados³.

El desarrollo de cáncer durante el primer año de vida es todavía más raro: constituye entre el 0,5 y el 2% de todos los tumores malignos que se presentan en la edad pediátrica⁴. Datos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos indican una incidencia de 218,4 casos por millón de menores de un año de edad, y se han comunicado diferencias entre países en la frecuencia de los tipos de cáncer a esta edad⁵.

Durante los últimos 50 años, los países de América Latina han experimentado cambios demográficos y epidemiológicos, resultando en un aumento absoluto y relativo

de las enfermedades no transmisibles como el cáncer, específicamente del cáncer en edad pediátrica⁶. En México desde finales de la década pasada, las neoplasias malignas en menores de un año de edad ocupan el décimo lugar como causa de muerte en este grupo de edad⁷. Hasta la fecha no existen trabajos sobre las características clínicas de este grupo de pacientes en México. La institución donde se realizó el presente estudio constituye un hospital de referencia para la zona occidente del país.

El objetivo de este artículo es comunicar la experiencia de un hospital de concentración, sobre las características clinicoepidemiológicas de los pacientes menores de un año de edad atendidos con tumores malignos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico retrospectivo y descriptivo, desarrollado en el Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco, México.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes referidos al servicio durante el período comprendido entre 1999 y 2003, que tuvieran menos de un año de edad al realizarse el diagnóstico, que fue confirmado por estudio histopatológico. Las variables analizadas incluyeron: edad en el momento del diagnóstico, sexo, peso al nacimiento, malformaciones congénitas concomitantes, tiempo de evolución del cuadro clínico al establecerse el diagnóstico, el tipo de tumor, la etapa de la enfermedad y las modalidades de tratamiento empleadas: cirugía (biopsia: resección de menos del 50% del tumor, resección incompleta: resección de entre el 50-99% de la tumoración; resección completa: resección del 100% de la tumoración con bordes quirúrgicos libres), quimioterapia y radioterapia; tiempo de seguimiento a la última consulta y secuelas asociadas al tratamiento. El estado del paciente en la última consulta evaluado mediante exploración física y/o estudios radiológicos, se consideró de la siguiente manera: vivo sin evidencia de enfermedad, vivo con enfermedad activa (pacientes que todavía se encontraban en tratamiento se consideraron en este grupo), y muerto con enfermedad activa.

Los datos obtenidos se analizaron en el programa de computo Epi Info[®] 3.2.2 (Center For Disease Control and Prevention, EE.UU.), y se obtuvieron estadísticas descriptivas de cada variable. La supervivencia global se obtuvo mediante el método de supervivencia actuarial.

RESULTADOS

Durante el período 1999-2003, fueron atendidos en el servicio de oncología del hospital 422 pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna, de los cuales 45 (11%) eran menores de un año de edad. Sus características clínicas se presentan en la tabla 1.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes (n = 45)

	Número (%)
Sexo	
Varón	24 (53)
Mujer	21 (47)
Rango de edad al diagnóstico (días)	1-360 (media, 150)
Rango de peso al nacimiento (g)	2.050-4.700 (media, 3.200)
Rango de tiempo de evolución (días)	1-180 (media, 15)
Diagnóstico	
Neuroblastoma	14 (31)
Retinoblastoma	6 (13)
Nefroblastoma	6 (13)
Hepatoblastoma	4 (9)
Sarcomas no rabdosarcomas	4 (9)
Tumores germinales	
Teratoma maduro	3 (7)
Tumor de senos endodérmicos	1 (2)
Tumores del sistema nervioso central	
Glioma de bajo grado	2 (4)
Tumor rabdoide-teratoide SNC	1 (2)
Rabdomiosarcoma	2 (4)
Sarcoma renal	2 (4)

Se observó un ligero predominio del sexo masculino, con 24/45 casos (relación varón:mujer 1,1:1). El promedio de edad al realizarse el diagnóstico fue de 150 ± 95 días (límites, 1-360), mientras que el tiempo de evolución promedio desde el inicio de los signos y síntomas al momento del diagnóstico fue de 15 ± 41 días (límites, 1-180). Tres pacientes (7%) fueron diagnosticados en los primeros 28 días de vida (dos de ellos al momento del nacimiento), otros seis iniciaron con el cuadro clínico dentro de los primeros 28 días de vida, pero fueron diagnosticados posteriormente.

Dentro de los antecedentes se encuentra que todos los pacientes fueron productos de término. Durante la gestación de un paciente con fibrosarcoma se presentó polihidramnios. El promedio de peso al nacimiento fue de 3.200 ± 980 g. Dos casos (4%) presentaron un peso inferior a 2.500 g (un retinoblastoma y un neuroblastoma). En cuatro (9%) el peso fue superior a los 4.000 g (tres neuroblastomas y un sarcoma renal). No se observaron malformaciones congénitas en ninguno de los pacientes.

El tumor más frecuente fue el neuroblastoma con 14 casos (31%), seguido del nefroblastoma en 6 casos (13%) y el retinoblastoma también en 6 casos (13%); hepatoblastoma, sarcomas no rabdosarcomas y tumores germinales ocuparon el tercer lugar con 4 casos cada uno (9%). Se encontraron 3 casos de tumores cerebrales: dos gliomas supratentoriales de bajo grado y un tumor rabdoide-teratoide. El rabdomiosarcoma y el sarcoma renal fueron los tumores menos frecuentes, con 2 casos cada uno. Los pacientes diagnosticados durante el período neonatal correspondieron a un fibrosarcoma, un retinoblastoma y un neuroblastoma.

La principal manifestación clínica comunicada en los casos de neuroblastoma y nefroblastoma fue el aumento del perímetro abdominal, el cual se comunicó en 11/14 pacientes con neuroblastoma (78%) y en los 6 pacientes con nefroblastoma (100%). En los pacientes con retinoblastoma la leucocoria fue el dato más frecuente, que se presentó en 4 de 6 casos (66%), seguido de estrabismo en 1 de 6 pacientes (17%) y de proptosis en 1 de 6 pacientes (17%).

Con respecto al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, esta se distribuyó de la siguiente forma:

1. *Neuroblastoma* (14 pacientes): nueve en estadio 3 (64%); tres en estadio 4 (21%); un paciente en estadio 1, y un caso con enfermedad 4s.

2. *Nefroblastoma* (6 pacientes): 4 pacientes estadificados en estadio 3 (67%), un paciente en estadio 2 y otro en estadio 1; de los 6 casos con *retinoblastoma*: 3 pacientes presentaron enfermedad bilateral, 2 pacientes enfermedad ocular, y un paciente afección orbitaria.

3. *Hepatoblastoma*: 3 pacientes en estadio 3, un paciente en estadio 1.

4. *Sarcomas no rabdosarcoma*: tres en estadio 3, y un paciente en estadio 4; los 4 pacientes con tumores germinales se encontraban en estadio 1; los pacientes con rabdomiosarcoma y los pacientes con sarcoma renal presentaron todos enfermedad en estadio 2. En el caso del paciente con tumor rabdoide/teratoide del SNC, los estudios de extensión no mostraron enfermedad metastásica.

Entre las modalidades de tratamiento empleadas se encuentra que la resección completa inicial de la tumoración se logró en 18 pacientes y constituyó el único tratamiento en 5 casos; en los 13 restantes se siguió de quimioterapia. La resección parcial fue posible en 4 pacientes: en 2 casos esta modalidad fue seguida de quimioterapia; en un paciente con astrocitoma de bajo grado fue la única modalidad de tratamiento utilizada, y en otro con teratoma sacrococcígeo se realizó la resección completa de la tumoración en un segundo tiempo quirúrgico. En los 22 pacientes restantes se practicó biopsia de la tumoración seguida de quimioterapia, lográndose posteriormente la resección completa de la tumoración en 7 pacientes, y en forma parcial en dos (un paciente con rabdomiosarcoma de órbita, que recibió posteriormente radioterapia). De los restantes 12 pacientes, tres fallecieron por complicaciones derivadas de la quimioterapia, cuatro abandonaron el tratamiento todavía con evidencia de la enfermedad y en cinco de ellos (un hepatoblastoma y cuatro neuroblastomas) el tumor remitió completamente con quimioterapia, y en el momento del estudio se encontraban vivos y sin evidencia de enfermedad. El otro paciente continuó recibiendo quimioterapia en espera de resección de la tumoración. Finalmente, los padres de un paciente rechazaron que recibiera tratamiento después de tomarse la biopsia diagnóstica.

En total, 45 pacientes fueron sometidos a procedimiento quirúrgico, 36 recibieron quimioterapia y un paciente radioterapia. Durante el seguimiento, 30 pacientes se encontraban vivos: 23 sin evidencia de enfermedad y siete en tratamiento; nueve habían fallecido y seis abandonaron el tratamiento con evidencia de actividad tumoral, para una supervivencia global del 81% a los 66 meses de diagnóstico.

Se observaron secuelas en 9 de 36 (24%) pacientes vivos: 5 pacientes con retinoblastoma (dos con disminución en la agudeza visual, un paciente con amaurosis por enucleación bilateral, otro con agudeza visual disminuida y asimetría facial y uno más con asimetría facial); 2 pacientes con fibrosarcoma (uno con amputación del miembro pélvico y otro con hipoxia perinatal condicionada por la localización del tumor en cuello); un paciente con neuroblastoma paravertebral desarrolló paraplejía; y un paciente con teratoma maduro sacrococcígeo presenta un defecto estético secundario a la resección amplia de la tumoración.

DISCUSIÓN

Los tumores malignos en el primer año de vida son poco frecuentes: datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results Program de Estados Unidos comunican que el 11 % del total de casos en menores de 15 años de edad se presentan durante el primer año de vida⁸. En México, de acuerdo con los datos disponibles, el grupo de menores de un año ocupa el segundo lugar en frecuencia de padecimientos oncológicos, sólo superado por el grupo de edad de 1-4 años de edad⁹.

La edad promedio al diagnóstico y el tiempo de evolución encontrados en los pacientes estudiados son mayores a las cifras descritas por otros autores: Buyukpamuçu et al del Instituto de Oncología de Ankara, Turquía, al analizar un grupo de 68 pacientes diagnosticados después de los 28 días de vida, encontraron una media de edad al diagnóstico de 120 días, y un rango de duración de los síntomas de 1-28 días¹⁰. De los 45 pacientes analizados en esta serie, únicamente el 7 % fueron diagnosticados en el período neonatal (dos al momento del nacimiento). Otros 6 pacientes iniciaron con el cuadro clínico dentro de este período, pero fueron diagnosticados más tarde, haciendo evidente que el diagnóstico tardío fue el factor que condicionó que dos tercios de los pacientes tuvieran enfermedad avanzada en el momento de iniciarse el tratamiento, situación reconocida en México y que se ve influida por factores de tipo social, como el bajo nivel de educación materna, y la distancia entre el lugar de residencia y los centros hospitalarios¹¹.

Diversos estudios han señalado la asociación entre prematuridad y bajo peso al nacimiento, con tumores malignos: Feusner y Plaschkes¹², al analizar los datos de 105 niños, encontraron un incremento de 2 veces en el riesgo para desarrollar hepatoblastoma en pacientes con edad gestacional inferior a 37 semanas, y de 15 veces cuando el peso al nacimiento era menor de 1.000 g¹². Más recientemente, la observación de que pacientes con hepatoblastoma cursaron con estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos neonatales, ha sugerido que los efectos de la ventilación mecánica y la oxigenoterapia sobre un hígado inmaduro puedan estar involucrados en la génesis del tumor^{13,14}. Otros tumores asociados con menos frecuencia con bajo peso al nacimiento o prematuridad, son los tumores de células germinales¹⁵⁻¹⁷ y el nefroma mesoblástico congénito¹⁸. En el presente trabajo no se encontraron antecedentes de prematuridad o bajo peso al nacimiento en los pacientes analizados; sin embargo, debido al diseño del estudio, no es posible descartar o apoyar alguna relación con estos factores.

La frecuencia de asociación de malformaciones congénitas con tumores malignos es del 15 %¹⁹. Halperin²⁰, tras analizar 23 recién nacidos con tumor, encontró malformaciones congénitas asociadas únicamente en pacientes con neuroblastoma y tumores germinales; entre los pacientes con tumores germinales se observaron malforma-

ciones cardíacas (hipertrofia ventricular izquierda, coartación de la aorta y displasia valvular pulmonar), ano imperforado y ausencia congénita de una extremidad; los pacientes con neuroblastoma presentaron defectos del tabique interventricular. Otros autores han encontrado una gran variedad de malformaciones congénitas asociadas con tumores en infantes²¹⁻²³. En la presente serie no se observaron anomalías congénitas asociadas, probablemente por el número de pacientes analizados.

El neuroblastoma fue el tumor más frecuente en nuestra serie, con el 31 % de los casos, seguido del retinoblastoma y el nefroblastoma. Esta distribución de neoplasias sólidas es similar a la publicada por el St. Jude's Research Hospital en pacientes menores de 3 meses de edad, en los que el neuroblastoma ocupó el primer lugar con el 39 % de los casos, seguidos del retinoblastoma con el 19%. El tercer lugar fue ocupado por la leucemia aguda linfoblástica, con el 11 % de los casos, seguido del nefroblastoma⁴. Debido a que en nuestro departamento sólo se atienden tumores sólidos no se incluyeron las leucemias, grupo de padecimientos que se ubican entre el segundo y tercer lugar en frecuencia en los padecimientos oncológicos durante el primer año de vida^{8,24}.

La mayoría de los pacientes presentaron enfermedad avanzada al diagnóstico, y únicamente la tercera parte de los casos se encontraban en un estadio inicial; en los pacientes con retinoblastoma predominó la forma bilateral. Como es conocido, la presentación bilateral representa la forma hereditaria de la enfermedad y se observa a edades más tempranas que la forma unilateral²⁵. Es interesante que 2 de los 3 casos detectados en el período neonatal presentaban enfermedad en etapa temprana, mientras que todos los pacientes que iniciaron con manifestaciones clínicas en los primeros 28 días de vida pero que fueron diagnosticados más tarde, presentaron enfermedad avanzada. Aunque el comportamiento de las enfermedades oncológicas durante la etapa de recién nacido está determinado en gran medida por factores biológicos todavía no bien comprendidos, el retraso en la detección tiene como consecuencia el diagnóstico de enfermedad en etapa avanzada.

En nuestra serie, se logró la resección completa inicial de la tumoración en el 40 % de los pacientes, y en el 15 % de ellos constituyó la única modalidad de tratamiento. Como han mencionado otros autores, la resección completa de la tumoración constituye el tratamiento de elección en los tumores malignos durante el primer año de vida²⁶; sin embargo, para el 50 % de nuestros pacientes esto no fue posible inicialmente debido al avanzado estadio de la enfermedad, por lo que se aplicó quimioterapia previa a la intervención quirúrgica, y se logró posteriormente la resección completa en la tercera parte de los casos. En los 2 pacientes en los que sólo fue posible realizar resección parcial de la tumoración tras la quimioterapia, uno abandonó con evidencia de enfermedad,

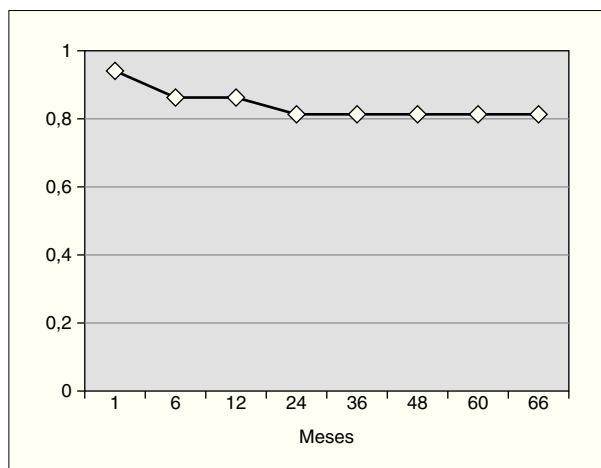


Figura 1. Curva de supervivencia actuarial.

y otro más falleció por progresión tumoral, confirmando que la resección quirúrgica completa de primera intención o bien tras quimioterapia neoadyuvante es un factor pronóstico favorable en este grupo de edad.

La historia natural de los tumores en este grupo de edad es más benigna que en los otros grupos, a excepción de los tumores del SNC²⁶. La mejoría en la supervivencia alcanzada en la actualidad en los menores de un año de edad con cáncer se debe en gran parte a la utilización de protocolos de tratamiento intensivos basados en el conocimiento de la biología de estos tumores, administrados en hospitales especializados donde es posible proporcionar los cuidados adecuados de sostén a estos enfermos. En el presente trabajo se considera que la supervivencia observada puede disminuir teniendo en cuenta que 7 pacientes todavía no han concluido el tratamiento (fig. 1).

Al tiempo de realización del estudio, el 20% de los pacientes supervivientes presentan secuelas. En 7 de los 9 pacientes estuvieron ocasionadas por procedimientos quirúrgicos; los más afectados fueron los supervivientes de retinoblastoma, debido a que la enucleación fue la modalidad primaria de tratamiento y a que la mitad de los pacientes presentaron la forma bilateral de la enfermedad. Aunque la presencia de asimetría facial se determinó únicamente por inspección y fue leve, es evidente que el tiempo de seguimiento fue muy corto, por lo que un seguimiento más prolongado determinará la frecuencia y gravedad de esta secuela. La resección completa de la tumoración a esta edad brinda las mayores posibilidades de curación, pero es evidente que conlleva una elevada morbilidad cuando el tumor presenta una extensión considerable, por lo que el diagnóstico precoz es imperativo con el fin de intentar la curación con la mínima morbilidad posible.

Todavía no se han observado secuelas por quimioterapia, a pesar de que esta modalidad se empleó en 36 de

los 45 pacientes. Como es conocido, los pacientes menores de un año de edad presentan mayor riesgo de toxicidad por esta forma de tratamiento, y su frecuencia se incrementa acorde al tiempo de seguimiento, por lo que el empleo juicioso de esta modalidad y una vigilancia de por vida en estos pacientes es indispensable.

Finalmente, aunque la supervivencia de los pacientes menores de un año de edad con tumores malignos se ha incrementado de manera considerable gracias a la investigación sobre los factores etiológicos, las características biológicas del tumor, la farmacología de los antineoplásicos en este grupo de edad y el tratamiento multidisciplinario en centros especializados, la detección oportuna por parte del pediatra es fundamental para disminuir las secuelas que puedan afectar a la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malcolm A, Smith LA, Gloeckler R. Childhood cancer: Incidence, survival, and mortality. En: Pizzo PA, Poplak DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 2002. p. 1-12.
2. Ganjavi H, Malkin D. Genetics of childhood cancer. Clin Orthop. 2002;1:75-87.
3. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1993. CA Cancer J Clin. 1993;43:7-26.
4. Plaschkes J. Epidemiology of neonatal tumours. En: Prem P, editor. Neonatal tumours. 1st ed. London: Springer Verlag; 1996. p. 1-9.
5. Reaman GH, Bleyer A. Infants and adolescents with cancer: Special considerations. En: Pizzo PA, Poplak DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 2002. p. 409-27.
6. Juárez Ocaña S, Mejía Arangur JM, Rendón Macías ME, Kaufmann Nieves A, Fajardo Gutiérrez A. Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el período de 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. Gac Med Mex. 2003; 139:325-36.
7. Fajardo Gutiérrez A, Mejía Arangur JM, Hernández Cruz L. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. Rev Panam Salud Pública. 1999;6:75-8.
8. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer W, Severson RK, Robinson LL. Infant cancer in the U.S.: Histology specific incidence and trends 1973-1992. J Pediatr Hematol Oncol. 1997;19:428-32.
9. Fajardo Gutiérrez A, Mejía Arangur JM, Gómez Delgado J, Mendoza Sánchez M, Garduño Espinoza E, Martínez García R. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal. Bol Med Hosp Infant Mex. 2002;52:507-16.
10. Buyukpamukcu M, Varan A, Tanyel C, Senocak ME, Gogus S, Akyuz C, et al. Solid tumors in the neonatal period. Clin Pediatr. 2003;42:29-4.
11. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Arangure JM, Rendón Macías ME, Martínez García MC. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. Med Pediatr Oncol. 2002;39:25-31.
12. Feusner J, Plaschkes J. Hepatoblastoma and low birth weight: A trend or chance observation? Med Pediatr Oncol. 2002;39:508-9.
13. Oue T, Kubota A, Okuyama H, Kawahara H. Hepatoblastoma in children of extremely low birth weight: A report from a single perinatal center. J Pediatr Surg. 2003;38:134-7.

14. Latini G, Gallo F, De Felice C. Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. *Cancer*. 2004;101:210.
15. Akre O, Ekbom A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami HO. Testicular nonseminoma and seminoma in relation to perinatal characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:883-9.
16. Bouvier R, Frappaz D. A preterm infant with an extradural myxopapillary ependymoma component of a teratoma and high levels of alpha-fetoprotein. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999;16:569-72.
17. Richiardi L, Akre O, Belloc R, Ekbom A. Perinatal determinants of germ cell testicular cancer in relation to histological subtypes. *Br J Cancer*. 2002;87:545-50.
18. Daskas N, Argyropoulos M, Pavlov M, Andronikous S. Congenital mesoblastic nephroma associates with polyhydramnios and hypercalcemia. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:187-9.
19. Moore SW, Satga S. The epidemiology of neonatal tumors. *J Pediatr Surg*. 2004;39:1150-1.
20. Halperin EC. Neonatal neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:171-8.
21. Managoly S, Chaturvedi P, Vilhekar KY, Gagane N. Unilateral pulmonary agenesis and renal anomalies associated with in situ neuroblastoma of the adrenal gland. *Indian J Pediatr*. 2004;71:545-7.
22. Flores-Nava G, Reyes-Castro MM, Domínguez-Trejo MC, Ruiz Lopez O. Mixed germinal cell tumor in neck associated with additional congenital malformations in a newborn. *Gac Med Mex*. 2003;138:571-5.
23. Franzco GA, Devaux A, Aroichane M. Retinoblastoma, microphthalmia and the chromosome 13g deletion syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32:101.
24. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:348-61.
25. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chevez-Barrios P, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. Retinoblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 2002. p. 825-46.
26. Albert A, Cruz O, Montaner A, Vela A, Badosa J, Castanon M. Congenital solid tumors. A thirteen-year review. *Cir Pediatr*. 2004;17:133-6.