



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**GUIA DE PRACTICA CLINICA: DIAGNOSTICO Y
TRATAMIENTO DEL NEUROBLASTOMA EN EL
PACIENTE PEDIATRICO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA
MEDICA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DR. CARLOS ALBERTO LEAL CAVAZOS

TUTOR: DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO

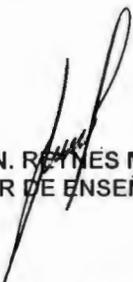


MEXICO, D.F.

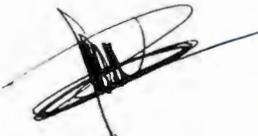
2010

GUIA DE PRACTICA CLINICA

**DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL NEUROBLASTOMA EN EL PACIENTE
PEDIATRICO**



**DR. JOSE N. REJÓN MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**



**DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO
TUTOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los que a lo largo de mi vida han contribuido a que yo haya llegado hasta este lugar. A Dios, a mis padres Severiano y Amalia por su amor y apoyo incondicional, a mis hermanos Héctor y Mario quienes estuvieron acompañándome todo el camino. A mis amigos quienes hicieron que esta travesía fuera más fácil y placentera de llevar e indicutiblemente a mis maestros que me han servido como guías a lo largo de este tiempo.

Av. Paseo de la Reforma No. 450 piso 13, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600 México, DF.
www.cenetec.salud.gob.mx
Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico; México: Secretaría de Salud; 2010.**

Esta Guía puede ser descargada de Internet en:
www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10 C47.0, C47.3, C47.4, C47.5, C47.9

Tumor maligno de los nervios periféricos y del sistema nervioso autónomo

Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico

Coordinador:				
Dr. Araceli Castellanos Toledo	Médico oncólogo pediatra		Instituto Nacional de Pediatría, S.S	Medico adscrito al Servicio de Oncología médica
Autores:				
Dr. Araceli Castellanos Toledo	Médico oncólogo pediatra		Instituto Nacional de Pediatría, S.S	Médico Adscrito al Servicio de Oncología médica
Dr. Carlos Alberto Leal Cavazos	Médico residente 5º año oncología médica pediátrica		Instituto Nacional de Pediatría, S.S	Médico residente del Servicio de Oncología médica
Dr. Ana María Niembro Zúñiga	Médico oncólogo pediatra		Instituto Nacional de Pediatría, S.S	Médico Adscrito al Servicio de Oncología médica
Dr. Liliana Velasco Hidalgo	Médico oncólogo pediatra		Instituto Nacional de Pediatría, S.S	Medico adscrito al Servicio de Oncología médica
Dr. Pablo Lezama del Valle	Cirujano oncólogo pediatra		Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", S.S	Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica
Lic. Cecilia Solís Galicia	Maestro en ciencias médicas Lic.en bibliotecología		Instituto Nacional de Pediatría, S.S	Subdirectora de información y documentación científica, Centro de Información y Documentación del Instituto Nacional de Pediatría, S.S
Asesor:				
Dr. Eric Romero Arredondo	Cirujano general		CENETEC	Coordinador sectorial GPC del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
Validación Interna:				
Dr. Eduardo Altamirano Álvarez	Médico oncólogo pediatra		Hospital Pediátrico de Sinaloa, S.S Consejo Mexicano de Oncología	Jefe del departamento de Oncología médica. Director de examen de certificación en oncología pediátrica
Validación Externa:				

ÍNDICE

1. Clasificación	5
2. Preguntas a responder por esta guía.....	6
3. Aspectos generales.....	6
3.1 Justificación	6
3.2 Objetivo de esta guía	8
3.3 Definición	8
4. Evidencias y recomendaciones.....	9
4.1 Presentación clínica y patrones de diseminación	11
4.2 Diagnóstico	14
4.2.1 Estudios de laboratorio	14
4.2.2 Estudios de imagen	15
4.2.3 Biología molecular.....	17
4.3 Tratamiento	18
4.3.1 Cirugía.....	18
4.3.2 Radioterapia	20
4.3.3 Tratamiento asignado por grupos de riesgo.....	22
4.3.3.1 Tratamiento de la enfermedad de bajo riesgo.....	22
4.3.3.2 Tratamiento de la enfermedad de riesgo intermedio.....	23
4.3.3.3 Tratamiento de la enfermedad de riesgo alto.....	25
4.3.3.4 Tratamiento de la enfermedad recurrente.....	27
5. Anexos	43
6. Bibliografía.....	49
7. Agradecimientos.....	52
8. Comité académico.....	52
9. Directorio	53
10. Comité Nacional Guías de Práctica Clínica.....	54

1. CLASIFICACIÓN

Registro			
PROFESIONALES DE LA SALUD	Enfermería Cirujano pediatra Médico general	Cirujano oncólogo pediatra Pediatra Radiólogo	Patologo Epidemiólogo Médico oncólogo pediatra
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	CIE-10 C47.0, C47.3, C47.4, C47.5, C47.9. Tumor maligno de los nervios periféricos y del sistema nervioso autónomo		
CATEGORÍA DE GPC	Segundo y tercer nivel de atención	Consejería Evaluación Educación para la salud	Diagnóstico Tratamiento
USUARIOS POTENCIALES	Médicos generales Personal médico en formación Médico pediatra Cirujano pediatra	Médicos urgenciólogos Planificadores de servicios de salud Cirujano oncólogo pediatra Médico oncólogo pediatra	
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Gobierno Federal Secretaría de Salud Instituto Nacional de Pediatría		
POBLACIÓN BLANCO	Mujeres y hombres menores de 18 años		
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/PATROCINADOR	Gobierno Federal Secretaría de Salud Instituto Nacional de Pediatría		
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Historia clínica Estudios de laboratorio y gabinete Intervenciones terapéuticas		
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Contribuir con: Diagnóstico temprano y tratamiento del neuroblastoma en el pacientes pediátrico		
METODOLOGÍA ¹	Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: doce Guías seleccionadas: cero (no existen) del periodo 2000-2010 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas: cero (no existen) Ensayos controlados aleatorizados: dos Reporte de casos: cero Validación del protocolo de búsqueda por Lic. Alejandro Martínez Ochoa Adopción de guías de práctica clínica internacionales: cero Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones *		
MÉTODO DE VALIDACIÓN Y ADECUACIÓN	Método de validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación interna: Dr. Eduardo Altamirano Álvarez, Hospital Pediátrico de Sinaloa 55 Validación externa: Academia Mexicana de Cirugía		
CONFLICTO DE INTERÉS	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés		
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO _____ FECHA DE ACTUALIZACIÓN a partir del registro 2 a 3 años		

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía, puede contactar al CENETEC a través del portal: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más comunes del neuroblastoma?
2. ¿Cuáles son los síndromes de presentación clínica asociados al neuroblastoma?
3. ¿Cuáles situaciones de urgencia se pueden presentar no relacionadas al tratamiento?
4. ¿Cuál es la utilidad de la biometría hemática, química sanguínea, deshidrogenasa láctica, ferritina sérica, y metanefrinas (ac.Homovanílico y ac.Vanililmandélico) en orina en el diagnóstico y seguimiento del paciente con neuroblastoma?
5. ¿Cuál es la utilidad de la tomografía computada, resonancia magnética nuclear, gammagrafía ósea, gammagrafía con metayodobenzilguanidina (I-MiBG) en el diagnóstico y seguimiento del paciente con neuroblastoma?
6. ¿Cuál es el papel de la biología molecular en neuroblastoma?
7. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea relacionada al riesgo para neuroblastoma?
8. ¿Cuál es el papel de la cirugía en el diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma?
9. ¿Cuál es el papel de la radioterapia en el tratamiento del neuroblastoma?
10. ¿Cuál es el papel del trasplante autólogo de células hematopoyéticas progenitoras en el tratamiento del neuroblastoma?
11. ¿Cuál es el tratamiento para el neuroblastoma recurrente?
12. ¿Cuál es el pronóstico de vida esperado en pacientes con neuroblastoma?
13. ¿Cuáles son las complicaciones esperadas secundarias al tratamiento del neuroblastoma?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

Los tumores neuroblásticos son bastante heterogéneos en términos de sus características biológicas, genéticas, y morfológicas. Los neuroblastomas pueden demostrar diferenciación espontánea o inducida a ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma, tanto que la transformación maligna de estas células puede resultar en parte de una falla para responder completamente a las señales normales de diferenciación morfológica. Un grupo particular de tumores neuroblásticos evoluciona a la regresión espontánea y a la maduración y otro grupo es altamente maligno y agresivo respondiendo pobremente a los esquemas terapéuticos actuales. Estudios recientes han demostrado que la diferencia en el comportamiento clínico puede predecirse sobre las bases de las características biológicas y moleculares de cada uno de estos tumores e históricamente, estos tumores han sido clasificados dentro de tres categorías morfológicas básicas: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma.

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

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

En el neuroblastoma humano no se han identificado síndromes de predisposición constitucional o anomalías congénitas asociadas. Varios estudios han descrito anormalidades constitucionales envolviendo al brazo corto del cromosoma 1. El sitio más frecuente de delección somática en las células del neuroblastoma es la banda 1p36.

El índice de DNA (DI), puede ser predictivo de la respuesta al tratamiento en los niños con neuroblastoma, Niños con tumores que tienen un contenido de DNA hiperdiploide ($DI > 1$), tienen estadios bajos de la enfermedad y responden al tratamiento inicial, mientras aquellos con un contenido diploide de DNA ($DI=1$) tienen estadios avanzados de la enfermedad y no responden al tratamiento.

En neuroblastoma, la región amplificada del brazo corto distal del cromosoma 2 contiene al proto-oncogen N-myc. La amplificación del N-myc sucede en aproximadamente 25% de los neuroblastomas primarios y está asociada principalmente con estadios avanzados de la enfermedad en aproximadamente 30% a 40%, rápida progresión del tumor y pobre pronóstico.

En 1988 un esfuerzo cooperativo fue realizado para acordar criterios comunes para el diagnóstico, estadificación y pronóstico de los tumores neuroblásticos. A la fecha se ha constituido el Sistema Internacional de Estadificación del Neuroblastoma (INSS, tabla 1), y un grupo del mismo, el Criterio Internacional de Respuesta del Neuroblastoma (INRC, tabla 2), del cual derivaron el Grupo Internacional de Riesgo (INGR, tabla 3) y el Comité Internacional de Patología para el Neuroblastoma (INPC, tabla 4) en 1994, en el que los hallazgos histológicos fueron evaluados y registrados por los patólogos revisores, más recientemente se publicó una nueva clasificación de grupos de riesgo para el neuroblastoma emitida por el Consenso Internacional de Grupos de Riesgo de Neuroblastoma (INRG, tabla 5).

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

3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica "Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico" forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Sectorial de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Proporcionar un abordaje diagnóstico y de tratamiento práctico e integral para los pacientes pediátricos con neuroblastoma tratados en un segundo y tercer nivel de atención.

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades que constituye el objetivo central y la razón de ser de los Servicios de Salud.

3.3 DEFINICIÓN

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

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta Guía son producto del análisis de las guías de práctica clínica internacionales seleccionadas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura.

La presentación de la evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponden a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Los niveles de las evidencias y la graduación de las recomendaciones se mantienen respetando la fuente original consultada, marcada en *itálicas* su significado. Las evidencias se clasifican de forma numérica y las recomendaciones con letras; ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía:



EVIDENCIA

R

RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PATRONES DE DISEMINACIÓN

Evidencia/Recomendación

Nivel/Grado

E

Las localizaciones de los tumores primarios al tiempo del diagnóstico son variadas y cambian con la edad.

El 65% de los tumores primarios ocurren en el abdomen, sin embargo, la frecuencia de tumores adrenales, es ligeramente más alta en niños mayores (40%), comparada con la de los lactantes y recién nacidos (25%), en los que es más frecuente encontrar tumores primarios torácicos y cervicales.

NICE 2++
Bachart G, 2008. Kushner B, 2004

E

El neuroblastoma olfatorio (esteseoneuroblastoma), es una rara variable biológica del tumor en la cavidad nasal, senos paranasales, y la base del cráneo. En aproximadamente 1% de los pacientes, un tumor primario no podrá ser encontrado (primario desconocido).

NICE 2++
Bachart G, 2008

R

Por el sitio anatómico que ocupa, el esteseoneuroblastoma requiere de un sistema específico de estadificación, que le permita una asignación adecuada del tratamiento. Actualmente existen 2 sistemas de estadificación, el de Kadish que es fácil de emplear pero está limitado para detallar la enfermedad local. El de Dulguerov y Calcaterra proponen una clasificación más detallada basada en el sistema TNM y correlaciona mejor con los resultados de tratamiento. (tabla 6)

B
Bachart G, 2008

E

La mayoría de los neuroblastomas se diagnostican a la edad de 5 años y es raro encontrarlo después de los 10 años de edad. Menos del 5% de neuroblastomas son diagnosticados en pacientes adolescentes, y su presentación clínica no es diferente a los niños de menor edad.

NICE 4
McHugh K, 2007

E

La diseminación del neuroblastoma ocurre por vía linfática (35%) y hematológica, esta última ocurre más frecuentemente a la médula ósea, hueso, hígado y piel. Raramente la enfermedad puede diseminarse a los pulmones y al parénquima cerebral y generalmente son las manifestaciones de recaídas o estadios finales de la enfermedad.

NICE 4

McHugh K, 2007,
NICE 2
Kramer K, 2001
Matthay KK, 2003

E

La proporción de pacientes con enfermedad localizada, regional, o metastásica, depende de la edad. En los lactantes y recién nacidos, la incidencia de tumores localizados, diseminación a ganglios linfáticos regionales y enfermedad diseminada, es de 39%, 18% y 25% respectivamente; comparado con 19%, 13% y 68%, respectivamente, en niños mayores.

NICE 4

Brodeur G, 2006

E

Los signos y síntomas del neuroblastoma reflejan la localización del tumor primario, de la enfermedad regional y de la metastásica. La enfermedad abdominal se manifiesta con distensión, malestar y raramente disfunción del tracto gastrointestinal. Aún cuando el neuroblastoma está relacionado a metabolitos de las catecolaminas la presencia de hipertensión, taquicardia, enrojecimiento y sudoración son síntomas infrecuentes.

NICE 4

McHugh K, 2007

R

El examen físico debe incluir una evaluación detallada y podrá revelar desde una masa abdominal dura y fija hasta los datos de afección en los sitios metastásicos, permitiendo también una estimación de la localización y del tamaño.

NICE D

Mullaserry D, 2008

E

El compromiso masivo del hígado en la enfermedad metastásica (síndrome de Pepper) es particularmente frecuente en lactantes y recién nacidos, y puede causar compromiso respiratorio. Ocasionalmente los grandes tumores torácicos primarios están asociados con obstrucción mecánica y síndrome de vena cava superior. Los tumores paraespirales en el tórax, abdomen y pelvis, pueden extenderse dentro del canal raquídeo, y pueden causar síntomas relacionados a la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas. Estos síntomas incluyen dolor radicular, paraplejía aguda o subaguda, disfunción urinaria e intestinal.

NICE 4

McHugh K, 2007

R

La extensión al canal medular se considera una verdadera urgencia oncológica y el abordaje de éstos pacientes es inmediato. El tratamiento puede incluir cualquiera de las siguientes modalidades: cirugía, quimioterapia y radioterapia

NICE C
Sandberg D, 2003

NICE D
Blackman SC, 2008

E

Los tumores cervicales y torácicos superiores pueden estar asociados con el síndrome de Homer (ptosis, miosis, anhidrosis).

La proptosis y equimosis periorbitaria (ojos de mapache) son frecuentes y resultan de la infiltración retrobulbar y orbitaria por tumor. La diseminación a la médula ósea y hueso (síndrome de Hutchinson), causa dolor óseo. En adición, la sustitución de la médula ósea por tumor puede suceder, dando síntomas de falla a este nivel, como anemia, hemorragia o un riesgo alto de infecciones. El compromiso de la piel se ve exclusivamente en recién nacido y lactante, y está caracterizado por nódulos subcutáneos azulados (síndrome de blueberry muffin).

NICE 4
McHugh K, 2007

E

Las opsomieloclonías o la ataxia cerebelar se han observado por arriba del 4% de los pacientes, y generalmente está asociado a un pronóstico más favorable del neuroblastoma. La diarrea secretoria asociada con hipokalemia y deshidratación (síndrome de Kerner-Morrison) es una manifestación de la secreción del VIP (péptido vasoactivo intestinal) por el tumor.

NICE 4
McHugh K, 2007

R

La resección quirúrgica del tumor, generalmente resuelve los síntomas. En el síndrome opsoclonus-mioclonus por su fondo inmunológico además se requiere de un tratamiento inmunomodulador específico que incluye corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y hormona adrenocorticotropa. En muchos centros los niños son tratados con prednisona (2mg/kg/día) e IgIV mensual (inducción a 2g/kg, seguido de un mantenimiento mensual de 1g/kg) cuya continuidad debe ser modificada de acuerdo a la mejoría de los síntomas, recaída o exacerbación de los mismos, en donde el uso de ciclofosfamida debe ser evaluado.

NICE D
Bourdeaut F, 2009. Agnes W, 2007

E

El neuroblastoma neonatal representa el 4% de todos los neuroblastomas. La mejoría en imagenología prenatal y el uso más amplio de la ultrasonografía fetal han llevado a un incremento en la tasa diagnóstica de malignidad fetal,

NICE 3
Blackman SC, 2008

especialmente del neuroblastoma. La mayoría de los neuroblastomas diagnosticados de manera prenatal son estadio INSS-1 o 4s y presentan características biológicas favorables (DI y ausencia de amplificación del N-myc).

R

El neuroblastoma diagnosticado de manera prenatal se considera que representa una forma más favorable de neuroblastoma, con pocos pacientes sintomáticos. La mayoría de estos pacientes mantienen sobrevida prolongada después del tratamiento quirúrgico.

NICE B

Okazaki T, 2004. Nishshira H, 2000.

NICE D

Blackman SC, 2008

4.2 DIAGNÓSTICO

4.2.1 ESTUDIOS DE LABORATORIO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La biometría hemáticas solamente revelará afección de sus parámetros cuando la médula ósea se encuentre infiltrada por células de neuroblastoma.

NICE 3

Mullassery D, 2008

R

Una evaluación completa con química sanguínea, pruebas de función hepática y renal será conveniente para conocer el estadio de funcionalidad basal de los pacientes principalmente para el inicio del tratamiento. Adicionalmente la elevación en los niveles de deshidrogenasa láctica y femtina sérica pueden asociarse a actividad presente de la enfermedad sobretodo en enfermedad avanzada.

NICE D

Mullassery D, 2008

E

Por su origen noradrenérgico los neuroblastomas tienen múltiples componentes de síntesis de catecolaminas.

NICE 2++

Monsaingeon M, 2003

NICE 3

Mullassery D, 2008

R

Los ácidos homovanílico y vanililmandélico son los metabolitos que demuestran la más alta sensibilidad y especificidad (hasta el 100%) para la detección del neuroblastoma. Su determinación en orina debe ser parte del abordaje diagnóstico del neuroblastoma así como en su diagnóstico diferencial.

Estos marcadores proveen un método relativamente confiable para monitorizar la respuesta al tratamiento y la vigilancia al término del mismo.

NICE B
Monsaingeon M, 2003

NICE D
Mullasery D, 2008

4.2.2 ESTUDIOS DE IMAGEN

Evidencia/Recomendación

Nivel/Grado

E

La radiografía simple puede detectar una masa abdominal calcificada o una masa mediastinal posterior. La serie ósea metastásica puede detectar extensión ósea diseminada y puede coincidir con los hallazgos encontrados en la gammagrafía ósea

NICE 2++
Kushner B, 2004

E

El ultrasonido y la tomografía axial computada(TAC) proveen más información acerca de la enfermedad abdominal, incluyendo el agrandamiento de los ganglios linfáticos y las metástasis hepáticas, mientras la TAC del tórax y la resonancia magnética (RM) son usadas para evaluar la extensión de la enfermedad por arriba del diafragma. La capacidad de medición tridimensional de estos estudios permite también identificar la extensión intraespinal. Finalmente, la TAC y la RM también permiten definir las metástasis del cráneo, órbita, mandíbula y cerebro.

NICE 2++
Kushner B, 2004

R

El objetivo de estas pruebas diagnósticas es establecer y definir con precisión la extensión de la enfermedad. La TAC es el método preferido del tumor primario en abdomen, pelvis y mediastino posterior. La evaluación por RMI puede ser superior para lesiones paraespinales y es

NICE B
Kushner B, 2004

esencial para evaluar la extensión intrarraquídea con compromiso potencial de compresión medular.

Es necesario practicar estos estudios al diagnóstico y durante el tratamiento de acuerdo a situaciones clínicas específicas presentes. Al finalizar el tratamiento es recomendable la realización de los mismos con una indicación similar a la considerada al diagnóstico para corroborar presencia o ausencia de enfermedad.

E

La potencial especificidad y sensibilidad del rastreo gamagráfico corporal con metayodobencilguanidina (MIBG), para la evaluación de hueso y tejidos blandos involucrados por el tumor, parece ser muy atractiva, ya que ha demostrado un método confiable para evaluar el tumor primario y la enfermedad metastásica focal. En un 10% de los casos el rastreo con MIBG puede no detectar lesiones óseas que sí han sido detectadas en la gammagrafía ósea.

NICE 2++

Kushner B, 2004

R

Es conveniente practicar la obtención de ambos estudios, tanto MIBG y gammagrama óseo al diagnóstico para evitar la discordancia en la detección de lesiones óseas.

NICE B

Kushner B, 2004

E

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología de adultos, neurología y cardiología está bien establecido. Sin embargo la experiencia con PET en el campo de imagenología pediátrica es limitada. Los datos casi siempre son extrapolados de los estudios de adultos por condiciones que puedan ser encontradas tanto en adultos como en pediatría, tales como linfomas, sarcomas y epilepsia del lóbulo temporal, siendo razonable su uso para tales situaciones. Pero en muchas condiciones estará limitado en el niño sobretodo en enfermedades raras, por lo que a veces no es posible aplicar el mismo criterio de selección para adultos y niños. El uso de PET puede ser recomendable solo en situaciones pediátricas individuales específicas para responder preguntas clínicas difíciles utilizando solo la imagen anatómica.

NICE 4

Barrington SF, 2008

R

Existen situaciones específicas en neuroblastoma en donde el PET adquiere su mayor recomendación como en neuroblastoma Estadio 4 con MIBG negativa, síndrome de Opsoclonus-mioclonus sin primario identificado, neuroblastoma Estadio 3 (posterior a quimioterapia) y evaluación de enfermedad residual al final del tratamiento.

NICE D
Bamington SF, 2008

4.2.3 BIOLOGÍA MOLECULAR

Evidencia/Recomendación

Nivel/Grado

E

En neuroblastoma la región amplificada del brazo corto distal del cromosoma 2 contiene al proto-oncogen N-myc. La amplificación del N-myc (más de 10 copias por genoma diploide) sucede en aproximadamente 25% de los neuroblastomas primarios y está asociada principalmente con estadios avanzados de la enfermedad en aproximadamente 30% a 40%, rápida progresión del tumor y pobre pronóstico. En forma contraria, la amplificación en estadios bajos de la enfermedad y en el estadio 4S se presenta en 5% a 10% de los pacientes.

NICE 2++
Thomer P, 1997
NICE 3
Mullassery D, 2008

R

El poder pronóstico independiente de este marcador ha sido confirmado en múltiples estudios llevando a la práctica actual su evaluación rutinaria para planeación y asignación de tratamiento basado en el riesgo.

NICE D
Mullassery D, 2008

E

El índice de DNA (DI), puede ser predictivo de la respuesta al tratamiento en los niños con neuroblastoma, niños con tumores que tienen un contenido de DNA hiperdiploide ($DI > 1$), tienen estadios bajos de la enfermedad y responden al tratamiento inicial, mientras aquellos con un contenido diploide de DNA ($DI=1$) tienen estadios avanzados de la enfermedad y no responden al tratamiento.

NICE 2++
Thomer P, 1997

R

El índice de DNA es también un poderoso marcador pronóstico para pacientes menores de dos años al diagnóstico con enfermedad diseminada y especialmente para estadio INSS-4s, sin embargo de las 5 principales variables pronósticas usadas para estratificar el

NICE B
Thomer P, 1997
NICE D
Mullassery D, 2008

tratamiento, la ploidía parece tener la utilidad más restringida al perder su significancia pronóstica en el análisis multivariado y solamente impactar dramáticamente en el univariado.

E

Algunas alteraciones cromosómicas han sido detectadas con frecuencia en neuroblastoma aunque con una significancia pronóstica relativa a otros marcadores biológicos y genéticos. Algunas de estas son la ganancia no balanceada del 17q, que está claramente asociada con neuroblastomas más agresivos, deleción de 1p (25-35%) al diagnóstico es comúnmente detectada en estadios avanzados de la enfermedad y su pérdida alélica está altamente asociada con la amplificación de N-myc. La significancia pronóstica independiente de la pérdida de heterocigocidad ha sido controversial, la evidencia actual sugiere que la pérdida alélica del 1p36 predice un riesgo incrementado de recaída en pacientes con tumores localizados. La deleción del 11q (35-45%) no ha sido asociada a la amplificación del N-myc pero sí altamente asociada a estadios avanzados, mayor edad e histología desfavorable. Siendo también independientemente predictiva de recaída de la enfermedad.

NICE 2++

Thomer P,1998

NICE 3

Mullassery D, 2008

R

Dada la heterogeneidad genética del neuroblastoma la detección de algunas de estas alteraciones podrá proveer bases sustanciales para la asignación de tratamiento de acuerdo al riesgo.

NICE D

Mullassery D, 2008

4.3 TRATAMIENTO

4.3.1 CIRUGÍA

Evidencia/Recomendación

Nivel/Grado

E

La cirugía juega un papel clave en el manejo del neuroblastoma, tanto para diagnóstico como para el tratamiento. El objetivo del procedimiento quirúrgico primario, realizado antes de cualquier terapia, es establecer el diagnóstico, proveer tejido para estudios biológicos, establecer el estadio del tumor quirúrgicamente e intentar resear el tumor sin dañar las estructuras vitales. En cirugía dilatada o second-look, el cirujano determina la respuesta a la terapia y remueve la enfermedad residual cuanto sea posible.

NICE 3
Mullassery D, 2008

R

La resección del tumor primario metastásico debe ser determinado por la localización del tumor, movilidad, relación con vasos y nervios principales, disponibilidad de terapia transfusional, presencia de metástasis a distancia y pronóstico global del paciente. Con la eficacia de la quimioterapia moderna para consolidar y reducir el tamaño de los tumores primarios grandes y de metástasis a ganglios linfáticos, el sacrificio de estructuras vitales para alcanzar la resección completa al diagnóstico ya no debe de utilizarse, particularmente en niños pequeños en los cuales el pronóstico es excelente en muchos de los casos.

NICE D
Mullassery D, 2008

R

Los ganglios linfáticos intracavitarios no adheridos deben ser muestreados. El examen macroscópico durante la cirugía puede ser incapaz de detectar o descartar metástasis a ganglios linfáticos en hasta en 25% de los casos.

NICE D
Mullassery D, 2008

R

La importancia de una resección macroscópica total en el tratamiento del neuroblastoma diseminado aún es controversial. Ya que parece no dar ventajas en la supervivencia.

NICE D
Mullassery D, 2008

R

El grado de resección quirúrgica del tumor primario está directamente relacionado a mejoría de la supervivencia en estadios Evans-III y IV y tumores con N-myc amplificado.

NICE D
Mullassery D, 2008

R

La cirugía sola es también el tratamiento inicial de elección para la mayoría de pacientes con estadio INSS-1 y 2, con una probabilidad de supervivencia libre de recaída mayor al 90% y 81% respectivamente.

NICE D
Mullassery D, 2008

E

Las complicaciones quirúrgicas en neuroblastoma se presentan en 5-25% de los casos. La incidencia es más alta con intervenciones agresivas para resear tumores abdominales al diagnóstico. Los problemas más comúnmente encontrados incluyen nefrectomía, hemorragia transquirúrgica, intususcepción y adherencias posquirúrgicas, daño a los vasos renal con subsecuente falla renal y déficit neurológico como síndrome de Homer.

NICE 2+
Kuroda T, 2006

R

Debido a que las complicaciones son más comunes en lactantes, quienes tienen una sobrevida sustancialmente mejor, abandonar este riesgo quirúrgico es particularmente importante. Así mismo pacientes mayores con tumores irreseables al diagnóstico pueden disminuir estas complicaciones quirúrgicas en procedimientos dilatados o de second-look, después de la citorreducción del tumor con quimioterapia específica.

NICE D
Mullassery D, 2008

R

Los resultados actuales sugieren que las estrategias quirúrgicas para el tratamiento del neuroblastoma deben de ser estratificado de acuerdo a la edad de los pacientes, estadio clínico y otros factores de riesgo biológico y clínico. Además, las estrategias del tratamiento deben considerar la calidad de los pacientes en su vida futura.

NICE C
Kuroda T, 2006

4.3.2 RADIOTERAPIA

E

El neuroblastoma generalmente es considerado como un tumor radiosensible, aunque el control local del neuroblastoma ha sido variable. La dosis tumor aceptada es de 15 a 30 Gy, dependiendo de la edad del paciente, volumen del tumor y localización del tumor. Las dosis fraccionadas diarias recomendadas son 150 a 400 cGy que también depende del volumen del tumor.

NICE 3
Mullassery D, 2008

R

En pacientes con enfermedad locoregional la radioterapia puede ser usada solamente si una remisión completa no fue alcanzada después de 15 semanas de tratamiento más cirugía de second-look. Actualmente muchos grupos cooperativos tienen una conducta expectativa en cuanto al uso de radioterapia para la mayoría de los pacientes en riesgo intermedio, excepto para los pacientes con progresión de la enfermedad después de cirugía y quimioterapia o pacientes con primarios insecables con características biológicas desfavorables al final de la quimioterapia.

NICE D
Mullassery D, 2008

R

En pacientes con enfermedad de alto riesgo la radioterapia ha sido usada, con dosis de 10-21Gy con fracciones diarias de 180-200cGy para el control local del tumor primario y sitios metastásicos refractarios.

NICE B
Gatcombe H, 2008

NICE D
Mullassery D, 2008

R

Una clara indicación de la radioterapia es en neonatos con estadio 4S de la enfermedad, que desarrollan dificultad respiratoria secundaria a hepatomegalia y en quienes la quimioterapia es inefectiva. Las dosis efectivas para tal fin son de 3 a 6 Gy en una o múltiples fracciones. Sin embargo, considerando los efectos potenciales a largo plazo, la quimioterapia debe de permanecer como la conducta inicial en éstos pacientes.

NICE D
Mullassery D, 2008

R

La radioterapia total corporal representa otro uso potencial de la radioterapia en pacientes con neuroblastoma. Dosis de 7.5 a 12.0 Gy han sido usadas como parte de muchos regímenes preparativos para el trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) o de células madres. Los beneficios de altas dosis de quimio-radioterapia en relación con quimioterapia mieloablativa sola en el grupo de TAMO, aún no han sido establecidos.

NICE D
Goldsby R, 2004. Mullassery D, 2008

E

Tradicionalmente, la radioterapia sola o en combinación con laminectomía ha sido usada para reducir rápidamente la compresión de la médula espinal en niños con extensión espinal sintomática del neuroblastoma. Aunque efectivas, ambas modalidades están asociadas con una incidencia significativa de daño al cuerpo vertebral, incluyendo detención del crecimiento e inestabilidad, llevando al desarrollo de escoliosis.

NICE 2+
Sandberg D, 2003
NICE 3
Mullassery D, 2008

R

En pacientes de nuevo diagnóstico, con extensión espinal sintomática del neuroblastoma el uso de quimioterapia sola ha sido una alternativa eficaz, asociada con pocos efectos tardíos.

NICE C
Sandberg D, 2003
NICE D
Mullassery D, 2008

R

La radioterapia es usada para tratar enfermedad metastásica problemática al diagnóstico o para manejo paliativo del dolor en estadios finales de la enfermedad.

NICE D
Paulino A, 2003. Mullassery D, 2008

4.3.3 TRATAMIENTO ASIGNADO POR GRUPOS DE RIESGO
4.3.3.1 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BAJO RIESGO

Evidencia/Recomendación

Nivel/Grado

E

Se incluyen a todos los pacientes con estadios INSS- 1 y 2 de la enfermedad (excepto aquellos pacientes mayores de 1 año de edad al diagnóstico con N-myc amplificado y Shimada desfavorable), y niños menores con estadio 4S de la enfermedad con tumores hiperdiploides, Shimada favorable, y una sola copia de N-myc.

NICE 4
Park JR, 2008. DBrodeur GM/2003

R

La resección quirúrgica del tumor primario es el tratamiento de elección. Cuando la enfermedad es localizada y de características biológicas favorables la resección completa del tumor es suficiente. La probabilidad de sobrevida libre de enfermedad (SLE) en los pacientes con estadio 1 (con resección total), es mayor

NICE D
Grosfeld J, 2000

del 90%, sin importar la edad. La recurrencia local puede ser manejada con una segunda cirugía y las recurrencias metastásicas frecuentemente son salvables con quimioterapia.

R

La cirugía sola también es el tratamiento inicial para la mayoría de pacientes con estadio 2 de la enfermedad, alcanzando porcentajes SLE de 81%, los pacientes que presentan una recaída pueden alcanzar una sobrevida global (SG) del 98%. Sin embargo si la resección del tumor es menor del 50% se recomienda el uso de una quimioterapia corta y poco intensa desde el inicio.

NICE D

Grosfeld J, 2000

R

Los pacientes estadios INSS 1 y 2 con N-myc amplificado deben ser tratados con una quimioterapia corta y poco intensa inmediatamente después de la cirugía del tumor primario ya que la mayoría de los pacientes que son tratados solo con cirugía presentarán recaída metastásica en los meses subsecuentes a la cirugía.

NICE D

Grosfeld J, 2000

R

La mayoría de los pacientes con estadio 4S de la enfermedad alcanzan una SG de 85%. Un subgrupo de pacientes con estadio 4S y características biológicas desfavorables (amplificación de N-myc) frecuentemente demuestran progresión rápida del tumor o eventual recaída de la enfermedad comportándose como "verdaderos" estadios 4 de la enfermedad. La resección del tumor primario en éstos pacientes no parece influir en los resultados.

NICE A

Nickerson H, 2000

4.3.3.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE RIESGO INTERMEDIO

Evidencia/Recomendación

Nivel/Grado

E

Incluye a los pacientes con estadio 3, menores de 1 año de edad sin N-myc amplificado. Los pacientes con estadio 3 mayores de 1 año de edad sin N-myc amplificado y Shimada favorable, lactantes con estadio 4 sin N-myc amplificado, y estadios 4S sin N-myc amplificado y Shimada desfavorable, un DI de 1, o ambos.

NICE 4

Park JR, 2008. DBrodeur GM, 2003

E

Probablemente muchos de los pacientes con estadio III Evans correspondan al estadio INSS-3, por lo que la experiencia reportada sobre este grupo puede ser de utilidad como una guía para el tratamiento. Los pacientes con estadio III de Evans y N-myc normal, Shimada favorable, y bajos niveles séricos de ferritina, tuvieron una SLE de 100% a 4 años. Lactantes con estadio III de Evans y al menos una característica biológica desfavorable, tuvieron una SLE de 90% y 93% a 4 años, respectivamente. En contraste, los pacientes con estadio III de Evans mayores de 1 año de edad al diagnóstico con al menos una característica biológica desfavorable, tuvieron una SLE y SG a 4 años de 65% y 75% respectivamente, a pesar de regímenes de tratamiento con dosis mucho más intensivas. En el análisis multivariado, la edad al diagnóstico y el estado del N-myc fueron los únicos factores pronósticos independientes en éste grupo de pacientes.

NICE 1+

Matthay K, 1998

E

La mayoría de pacientes con estadio 4 (INSS) que no tienen amplificado el N-myc, típicamente tienen un curso clínico mucho menos agresivo y responden a quimioterapia de moderada intensidad. Reciente experiencia del CCG, reportó una SLE a 3 años de 93% para infantes con una sola copia de N-myc, tratados con quimioterapia moderadamente intensiva, en contraste con el 10% de SLE de aquellos pacientes con N-myc amplificado, muchos de los cuáles fueron tratados con terapia mucho más intensiva.

NICE 2++

Schmidt M, 2000

R

No existe un consenso internacional uniforme con respecto a cómo debe ser tratada la enfermedad de riesgo intermedio debido a diferencias en los sistemas de estadificación usados en los últimos 30 años, lo que ha hecho que los resultados de los tratamientos sean difíciles de comparar. Sin embargo algunos resultados que han sido rescatados de los diferentes grupos se han podido unificar a pesar de las diferencias en los tratamientos por cada grupo cooperativo de tal forma que uno de los mejores consensos ha sido reportado por la experiencia del Children Cancer Group (CCG) recomendando quimioterapia con dosis moderadamente intensas incluyendo Ciclofosfamida (CFM), Doxorubicina (DOX), Cisplatino (CDDP) y Etopósido (VP-16) así como radioterapia local (24-30 Gy) para la enfermedad residual gruesa enseguida de la cirugía dilatada (lecho del tumor

NICE B

Matthay KK, 1998. Castleberry RP, 1992. Nitschke R, 1991. Bowman LC, 1991. Laprie A, 2004.

primario y ganglios regionales), mejorando los porcentajes globales de recaída local y metastásica para los niños con estadio INSS -3.

R

El Children Oncology Group (COG) recomienda quimioterapia combinada que incluya Carboplatino (CBP), etopósido, CFM y DOX, con la hipótesis de que éste régimen proveerá una SLE mayor del 90%.

NICE B
Castleberry RP, 1992. Bowman LC, 1991

4.3.3.3 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE RIESGO ALTO

Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
<p>E</p>	<p>Se incluyen a los pacientes con estadio 4 mayores de un año de edad al diagnóstico, estadio 3 con N-myc amplificado, estadio 3 mayores de 1 año de edad al diagnóstico con Shimada desfavorable, estadio 2 con N-myc amplificado y Shimada desfavorable, y estadio 4S con N-myc amplificado.</p> <p>NICE 4 Park JR, 2008. Brodeur GM, 2003</p>
<p>E</p>	<p>Hasta hace unos años los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, tenían probabilidades de supervivencia a largo plazo de menos del 15%. Sin embargo con la terapia actual que incluye una fase de inducción con quimioterapia intensa, una terapia de consolidación mieloablativa con rescate con células tallo y una terapia dirigida a la enfermedad mínima residual, los porcentajes de SG han mejorado</p> <p>NICE 1++ Matthay K, 2009</p>
<p>E</p>	<p>Quimioterapia de Inducción intensiva. El objetivo de ésta fase es inducir la máxima reducción de la carga del tumor en el sitio del primario y las metástasis. Típicamente el neuroblastoma es sensible a la quimioterapia inicial, igual que en los casos con N-myc amplificado. En particular, dosis intensivas de derivados del platino, parecen correlacionar muy significativamente con respuesta de la enfermedad. Aunque no hay una evidencia significativa, hay evidencias que sugieren que la</p> <p>NICE 1++ Matthay K, 2009</p>

calidad de la remisión al final de la inducción, está altamente asociada con las probabilidades de sobrevida a largo plazo. Los pacientes con respuestas completas o muy buenas respuestas parciales al final de ésta fase de tratamiento tienen una mejor oportunidad de curación, aunque algunos pacientes con respuestas parciales pueden ser convertidos en respuestas completas con altas dosis de quimioterapia mieloablativa.

R

Los regímenes de inducción que se recomiendan, incluyen, dosis muy altas de CFM, DOX y CDDP, CBP, Ifosfamida (IFOS) y VP-16.

NICE A
Matthay K, 2009

E

Tratamiento de consolidación:

El objetivo de ésta fase es el de consolidar la respuesta obtenida en la primera etapa y eliminar cualquier remanente de tumor, generalmente con quimioterapia mieloablativa y rescate con células madres. El fármaco más investigado en ésta modalidad ha sido el melfalán en altas dosis. La mayoría de estudios reporta al menos una tendencia hacia mejorar las probabilidades de sobrevida comparado con grupos controles no aleatorizados y controles históricos.

NICE 2++
Gatcombe H, 2008
NICE 1++
Matthay K, 2009

R

El estudio piloto del CCG (LA-6), reportó 62% de SLE a 3 años usando Carboplatino (CBDP), etopósido, melfalán, radioterapia local y trasplante autólogo de células madres. La SG a 5 años de los pacientes asignados a trasplante autólogo de médula ósea y terapia con ácido 13-cis-retinoico después de una fase de quimioterapia intensiva fue de 59%, resultando hasta el momento en la mejor opción terapéutica para neuroblastoma de alto riesgo.

NICE A
Matthay KK, 2009. Matthay KK, 1999

E

Tratamiento de la enfermedad residual mínima:

En ésta tercera fase del tratamiento, el objetivo es erradicar cualquier célula residual del tumor después de las dos primeras fases de tratamiento, usando agentes que típicamente no son citotóxicos y que por lo tanto, teóricamente son activos contra enfermedad mínima residual altamente quimioresistente.

NICE 1++
Matthay KK, 2009

E

La hipótesis que fundamenta lo anterior es el hecho de que algunas células de neuroblastoma no detectables por métodos convencionales y que escapan a la acción de una quimioterapia altamente citotóxica usadas durante el tiempo de inducción y consolidación pueden permanecer latentes creando resistencia y favoreciendo recaídas.

NICE 2++
Keshelava N, 1998

E

Asumiendo lo anterior, agentes noveles dirigidos específicamente a las células blanco, pueden ser efectivas para eliminar la enfermedad mínima residual que se ha escapado al efecto de los tratamientos mieloablativos previamente utilizados.

NICE 3
Goldsby R, 2004

Los retinoides son una clase de compuestos que inducen la diferenciación celular con una disminución concomitante en la proliferación de las células del neuroblastoma in vitro

R

La eficacia del ácido 13-cis-retinoico ha sido probada en unos estudios aleatorizados, obteniendo una probabilidad de SLE significativamente mejor que los pacientes que no lo recibieron. La dosis máxima tolerada fue definida en 160mg/m²/día en un esquema de dos veces al día.

NICE A
Matthay K, 2009

4.3.3.4 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

Evidencia/Recomendación

Nivel/Grado

E

En aproximadamente el 50% de los casos de neuroblastoma se presenta de forma avanzada al momento del diagnóstico, por lo que los porcentajes de supervivencia a largo plazo son subóptimos. La terapia multimodal incluyendo la quimioterapia intensa de citoreducción, cirugía, radioterapia y tratamientos subsecuentes para enfermedad mínima residual han mejorado la SLE. El retratamiento con terapias estándar después de la recurrencia de la enfermedad puede producir segundas remisiones o subsecuentes de corta

NICE 2++
Santana VM, 2008

duración, pero muchos pacientes tienen una pobre respuesta.

E

Por lo menos el 10% de los neuroblastomas detectados por tamizaje tienen factores biológicos desfavorables. Más de la mitad de los casos con recurrencia local o metastásica tienen uno o más factores biológicos desfavorables. Menos del 1% de los pacientes que no cuentan con estos factores biológicos desfavorables tendrán una recaída.

NICE 3

Tajiri T, 2001

E

El neuroblastoma en los adolescentes tiene características clínicas y biológicas similares a aquellas observadas en los niños. El curso clínico del neuroblastoma probablemente se correlaciona significativamente con la edad al diagnóstico, pero la información sobre el rol de los factores biológicos de riesgo en este grupo de edad es escasa. Se ha podido identificar un grupo de pacientes entre 6 a 10 años de edad que tiene un curso más indolente de la enfermedad pero un peor pronóstico

NICE 2++

Conte M, 2006

E

Los pacientes clasificados con enfermedad de bajo riesgo alcanzan en una primera remisión más del 90% SLE independientemente de la edad cuando se trata de estadios 1, en estadios 2 existen 81% de posibilidades de SLE en la 1a remisión con 98% de probabilidades de ser rescatados en la recaída. Los estadios 4s tienen una probabilidad de SLE de 57% y pueden ser rescatados en la recaída hasta en el 92%.

NICE 4

Brodeur G, 2006

R

En estadios 1 la recaída local puede ser manejada con una 2a cirugía, mientras las recaídas metastásicas son rescatadas frecuentemente con quimioterapia, este último concepto es también válido para estadios 2 y 4s que han sufrido una recaída de la enfermedad. Estos pacientes que previamente han sido tratados con una quimioterapia de bajo riesgo pueden recibir en la recaída un esquema de tratamiento similar al usado en la enfermedad de riesgo intermedio (CFM, DOX, CDDP, CBP y VP16) así como radioterapia al sitio de la recaída local, en todos los casos se recomienda intentar una 2a resección quirúrgica completa.

NICE B

Matthay KK, 1998. Castleberry RP, 1992. Nitschke R, 1991. Bowman LC, 1991

E

Los pacientes que inicialmente fueron tratados con quimioterapia de riesgo intermedio tienen una probabilidad supervivencia libre de recaída en la remisión de 100% en estadio 3 siempre y cuando el N-myc sea normal y tengan Shimada favorable. Estadios 3 menores de 1 año de edad con solo un factor biológico desfavorable tienen 90% posibilidades de supervivencia. Los estadios 3 mayores de 1 año de edad con un factor biológico desfavorable tienen 75% de probabilidades, desconociéndose cual es la probabilidad de vida para todo este grupo en una 2a remisión.

NICE 2++
Matthay KK, 1998. Castleberry RP, 1992. Nitschke R, 1991. Bowman LC, 1991

R

Los pacientes que fueron tratados como riesgo intermedio al diagnóstico y están en la recaída deben ser tratados con quimioterapia similar al grupo de alto riesgo con una fase de inducción con quimioterapia intensa, seguidos de una fase de consolidación con quimioterapia mieloablativa y rescate con trasplante de células madre hematopoyéticas así como una fase final que incluye el tratamiento de la enfermedad mínima residual con inmunoterapia a base de ácido 13-cis-retinoico. La radioterapia se reserva para los sitios locales de recaída y se debe intentar una 2a resección quirúrgica completa.

NICE A
Matthay K, 2009

E

La falla para eliminar la enfermedad mínima residual es el principal obstáculo para curar el neuroblastoma de alto riesgo. Arriba del 50% de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo tienen resultados deprimentes a pesar de una terapia con multiagentes y multimodal, incluyendo terapia mieloablativa seguida por trasplante autólogo de células madre. Hace una década la adición del ácido 13-cis-retinoico después del trasplante con células madre demostró un resultado significativamente mejor. Desafortunadamente más de la mitad de estos pacientes todavía experimentarán recaída y sucumbirán al tumor. Las limitaciones de las terapias actuales han incrementado el interés en investigar nuevos tratamientos con inmunoterapia los cuales son potencialmente útiles para la enfermedad refractaria a la quimioterapia, especialmente en el contexto de la EMR. Una propuesta prometedora es la inmunoterapia dirigida a moléculas de glucolípidos de superficie GD2, la cual está uniformemente expresada en neuroblastomas y sarcomas. En tejidos humanos sanos, la expresión de GD2 es débil y restringida a neuronas, melanocitos de la

NICE 4
Yu AL, 2010

piel y fibras periféricas del dolor. Por esto, GD2 es un antígeno blanco ideal para inmunoterapia del neuroblastoma.

E

Aproximadamente un tercio de estos pacientes de alto riesgo en recaída no tienen una respuesta significativa a tratamientos de segunda línea. La mayoría de pacientes mueren debido al neuroblastoma recurrente y debido a esto se requieren nuevos abordajes terapéuticos. Varios agentes nuevos con blancos específicos en las vías de señalización o en procesos celulares ofrecen una alternativa potencial de los tratamientos postrecurrencia solos o combinados con terapia citotóxica estándar con porcentajes de estabilización de la enfermedad más que de regresión de la misma, requiriendo de una monitorización específica para el fármaco blanco para demostrar su eficacia. La supervivencia estimada a 5 años después de la recurrencia es de 11%. Sin embargo el perfil puede ser diferente en los diferentes subgrupos de pacientes debido al comportamiento de la enfermedad (como se ha señalado para los pacientes que inicialmente fueron estadios 1, 2 y 3 de la enfermedad y que sufren una recaída). La recurrencia del tumor original es la causa que lleva a la mortalidad tardía en los pacientes con neuroblastoma y 38% de las muertes ocurren en el primer año después de la primera recurrencia de la enfermedad. Sin embargo aproximadamente 24% de los pacientes pueden sobrevivir 3 años después de la primera recurrencia. En forma similar los pacientes con una primera remisión prolongada de la enfermedad (16 meses) sobreviven más tiempo que otros después de la recurrencia de la enfermedad. En otras neoplasias la duración de la primera remisión parece ser un poderoso predictor de resultados, pero en neuroblastoma este concepto aún es desconocido por las características clínicas y biológicas del tumor en el momento de la recurrencia que identifican cada subgrupo de pacientes con esta neoplasia y que son indispensables para la planeación del uso de nuevos agentes terapéuticos. Muchos de los nuevas terapias blanco son citostáticos y es improbable que ocasionen regresión tumoral, demostrando su efecto hasta después de dos cursos de tratamiento (tiempo convencional de evaluación en estudios fase II). La sobrevida libre de progresión es el parámetro más apropiado para comparar los resultados de los nuevos

NICE 2++
Santana VM, 2008

agentes contra la quimioterapia estándar. La dificultad para escoger el mejor fármaco, una muestra pequeña de población disponible para los estudios, la poca ganancia clínica y las aprobaciones regulatorias pueden significar una barrera para conducir óptimamente estudios designados para la selección del mejor agente terapéutico en neuroblastoma recidivante, por lo que un mejor entendimiento del curso natural de esta neoplasia en pacientes bajo un tratamiento de salvamento y el uso de datos históricos pueden ayudar para designar ensayos fase 2 exploratorios y en forma paralela los nuevos estudios de imagen y laboratorio podrían ayudar a tener un mejor entendimiento de los efectos sobre el tumor de un tratamiento dado.

E

En el 30% de los pacientes con estadio 4 de neuroblastoma la primera recurrencia de la enfermedad parece suceder entre 4.3-13 años después del diagnóstico y 83% de los pacientes que tienen casos atípicos al diagnóstico (ej. Lesión mandibular aislada) tuvieron una primera recaída metastásica en forma tardía (4 años – 38 años). El 63% de los pacientes con estadio 4 de neuroblastoma que terminaron su tratamiento pueden tener una remisión continua por 3 años o más antes de su primera recaída. En aproximadamente el 45% de los casos el uso de quimioterapia mieloablativa puede ser usada para consolidar una primera o segunda respuesta y podrían alcanzar una segunda remisión en la primera recurrencia pero ya no en una segunda o más recaídas en el 90% de los casos.

NICE 2++
Kushner BH, 2002

R

El uso de terapia blanco como la combinación de inmunoterapia anti-GD2 y/o ácido cis-retinoico, radioterapia dirigida y múltiples ciclos de quimioterapia con toxicidad moderada puede ayudar a prolongar la supervivencia de los pacientes en recaída.

NICE B
Kushner BH, 2002

E

Algunos desarrollos en los 90s pudieron llevar a una incidencia aumentada de remisiones prolongadas en neuroblastoma permitiendo que una sobrevida prolongada pueda ser alcanzada en pacientes con recurrencia de la enfermedad usando nuevos regímenes de quimioterapia con toxicidad moderada y que pueden ser activos nuevamente en el mismo paciente con buena tolerancia inclusive en pacientes que han sido previamente tratados con quimioterapia intensa, tales regímenes incluyen etopósido oral y topotecan con y sin

NICE 2++
Kushner BH, 2002

ciclofosfamida.

La emergencia de agentes terapéuticos biológicos como el ácido cis-retinoico, fenretinida y anti-GD2 pueden probar su eficacia en alcanzar o consolidar las remisiones.

E

Los análogos de la camptotecina han surgido como nueva y muy atractiva clase de fármacos antitumorales inhibidores de la topoisomerasa I, exhibiendo un mecanismo novel de acción que ninguno de los fármacos antitumorales actuales usados en el tratamiento de los pacientes pediátricos con cáncer posee.

NICE 2++

Garaventa A, 2003

R

Topotecan, un derivado semisintético de la camptotecina demuestra actividad antitumor in vitro e in vivo en neuroblastoma teniendo como toxicidad dosis limitante la presencia de neutropenia, por lo que la dosis recomendada es de 1.5mgm2día por 5 días, y cuando se combina con ciclofosfamida a 250mgm2 la dosis recomendada de topotecan es de 0.75mgm2día por 5 días. Topotecan es bien tolerado incluso en pacientes que previamente recibieron esquemas de quimioterapia mieloablativa con una amplia actividad antitumor.

NICE B

Garaventa A, 2003

R

En estudios preclínicos se ha explorado in vivo los efectos terapéuticos de combinaciones secuenciales de terapias blanco topoisomerasa I y II en modelos murinos, observando que administrados en esta secuencia tienen actividad sinérgica y no demuestran incremento en la toxicidad. Además el tratamiento inicial con topotecan ha sido asociado con aumento en la respuesta con el uso de dosis subsecuentes de doxorubicina así como cuando se combina con vincristina, ambos con una toxicidad moderada.

NICE B

Garaventa A, 2003

R

El uso de la infusión continua por 72 horas de vincristina más doxorubicina como tratamiento paliativo en niños estadio 4 de neuroblastoma quienes desarrollaron un recurrencia después de quimioterapia mieloablativa demostró reducción de los síntomas y fue bien tolerado con solo toxicidad hematológica leve. Esta experiencia fue la base para el diseño de un estudio fase II con administración secuencial de topotecan 1.5mgm2día por 5 días seguido por una infusión prolongada de vincristina combinada con doxorubicina a dos tercios de la dosis usada en el tratamiento paliativo. Este regimen fue aplicado a niños con neuroblastoma avanzado y el

NICE B

Garaventa A, 2003

resultado de esta combinación demostró actividad y buena tolerancia en estos pacientes. Con esta experiencia se demostró que la calidad de respuesta fue mayor en el grupo de pacientes tratados en la recurrencia comparados con pacientes quienes tenían enfermedad refractaria durante el tratamiento de 1a y 2a línea o pacientes quienes desarrollaron recaída temprana de la enfermedad.

E.

Otros factores como la diseminación de la enfermedad al diagnóstico juegan un papel importante en la supervivencia, así los pacientes de alrededor de un año de edad tienen menos posibilidades de sobrevivir cuando tienen enfermedad diseminada que los pacientes con tumores localizados y a pesar de todos los esfuerzos y adelantos en los últimos 20 años la supervivencia global de los pacientes con estadio 4 no ha mejorado, enfatizando las limitaciones que aún tienen los tratamientos antineoplásicos convencional (quimioterapia, radioterapia y cirugía). Así la investigación para estrategias terapéuticas alternativas es el objetivo principal de muchas investigaciones actuales. En este punto, el estudio de la genética celular y la biología del tumor es de gran importancia para identificar los fármacos blanco correctos para tratamientos innovadores que mejoren los porcentajes de supervivencia hasta el momento logrados.

NICE 4
Tonini GP, 2006

E.

En los últimos años estas nuevas estrategias terapéuticas se han estado probando en modelos preclínicos o en ensayos clínicos preliminares. Como en otros tumores, el neuroblastoma puede desarrollar resistencia a la quimioterapia, la expresión aumentada del gen de la glicoproteína-P que confiere una resistencia multidroga en muchos tipos de tumores ha sido observada también en neuroblastoma. Un pronóstico desfavorable se ha asociado con la alta expresión en neuroblastos malignos del gen MPR-1 (proteína asociada a resistencia a multidroga).

NICE 4
Tonini GP, 2006

R

Los altos niveles del MPR-1 en los tumores neuroblásticos correlaciona positivamente con la amplificación y sobreexpresión del oncogen N-myc, estos hallazgos sugieren que la terapia blanco invirtiendo el orden de los oligonucleótidos del gen N-myc o una pequeña interferencia en el RNA puede reducir la agresividad del tumor así como la adquisición de un fenotipo de resistencia a multidroga.

NICE D

Tonini GP, 2006

E

Paralelamente a los estudios citogenéticos, el análisis genómico funcional ha demostrado que algunos genes están anormalmente expresados en neuroblastoma como por ejemplo los genes TRKA, TRKB y TRKC se encontraron expresados en forma diferente en tumores no agresivos y en los agresivos. Además algunos otros genes potencialmente involucrados en el crecimiento y diseminación de los neuroblastos malignos se encontraron asociados con la progression del tumor.

NICE 4

Tonini GP, 2006

E

El concepto de enfermedad mínima residual (EMR) se basa en la detección de pequeños números de células tumorales residuales presentes que por procedimientos diagnósticos convencionales son indetectables en los pacientes que clínicamente alcanzaron un remisión clínica completa, por lo tanto el análisis de la EMR tiene implicaciones clínicas importantes, desde que puede proveer información pronóstica y permitir la predicción temprana de la recaída de la enfermedad y posiblemente la instalación de un tratamiento temprano en pacientes asintomáticos. La EMR ha demostrado ser un poderoso predictor de recaída del tumor en pacientes con neoplasias hematológicas especialmente leucemia aguda linfoblástica, pero la detección en EMR ha sido motivo de investigaciones extensas en tumores sólidos.

NICE 4

Tonini GP, 2006

E

Por otro lado existen investigaciones en desarrollo para los pacientes estadio 4 de alto riesgo enfocadas al tratamiento combinado de ácido 13-cis-retinoico con el anticuerpo quimérico anti-GD2 basado sobre resultados preliminares que demuestran los efectos sinérgicos de estos agentes in vitro o en líneas celulares.

NICE 4

Tonini GP, 2006

R

Una investigación prometedora incluye el uso de terapia blanco con anti-GD2 cargado con inmunoliposomas de N- (4-hidroxifenil)retinamida, también conocido como fenretinida, aplicado a líneas celulares de neuroblastoma

NICE D

Tonini GP, 2006

demonstró la inhibición completa del crecimiento y diseminación de células endoteliales que estimulan la proliferación a través de factores de crecimiento angiogénicos.

R

El ácido transretinoico (ATRA), 9-cis-retinoico, 13-cis-retinoico y fenretinida tienen efectos diversos sobre las células del neuroblastoma incluyendo la inhibición de la proliferación neuroblástica maligna, diferenciación y/o apoptosis. Además algunos retinoides pueden aumentar la inmunogenicidad de células del neuroblastoma humano y mediar la actividad antiangiogénica. Por lo tanto estas drogas tienen un gran potencialidad cuando son administrados en combinación con quimioterapia, trasplante de células hematopoyéticas e inmunoterapia.

NICE D

Tonini GP, 2006

E

Las células de neuroblastoma se han caracterizado primero por la expresión de antígenos asociados a tumor que pueden ser reconocidos por los anticuerpos. Estos estudios han llevado a la identificación de GD2 como un blanco principal para el tratamiento basado en anticuerpos monoclonales. Tanto el anticuerpo monoclonal murino como el quimérico se han administrado a pacientes con neuroblastoma en estudios fase I y II, solos o en combinación con citoquinas como factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos e interleucina 2. Estas investigaciones han dado algunos resultados prometedores especialmente en el grupo de enfermedad mínima residual y promueven estudios adicionales para optimizar el uso terapéutico del anticuerpo anti-GD2 o sus derivados.

NICE 4

Tonini GP, 2006

El mecanismo por el cual el anticuerpo anti-GD2 mata a las células del tumor está posiblemente relacionado a la activación del complemento y a la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. La toxicidad clínica del anticuerpo anti-GD2 es principalmente atribuible a la reactividad con las vainas de mielina de los nervios periféricos, llevando a dolor severo que es controlable con infusiones de morfina. Una extensión de estos estudios es la investigación de anticuerpos contra el idiotipo del anticuerpo anti-GD2 y los resultados obtenidos parecen ser prometedores.

E

Tres anticuerpos dirigidos a GD2 han sido investigados para inmunoterapia del neuroblastoma, uno es el anticuerpo 14-GD2a, que es una inmunoglobulina G murina 2a-anti-GD2, el segundo es un anticuerpo ch14.18 que es un anticuerpo monoclonal anti-GD2 quimérico y el tercero es el anticuerpo 3F8 que es un anti-GD2 murino.

NICE 4
Yu AL. 2010

R

En estudios fase III los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo de nuevo diagnóstico quienes alcanzaron una remisión completa o parcial con la terapia de inducción y que recibieron consolidación mieloablativa con rescate con células madre fueron aleatorizados para recibir 6 ciclos de 13-cis-retinoico solo o combinado con 5 ciclos concomitantes del anticuerpo ch14.18 combinado con el factor estimulante de colonias de granulocito y macrófagos o IL-2 en ciclos alternantes (inmunoterapia). La terapia estándar (13-cis-retinoico) fue bien tolerada mientras la inmunoterapia fue asociada con dolor grado 3, síndrome de fuga capilar y reacciones alérgicas. La SLE fue significativamente más alta para los pacientes asignados aleatoriamente a la inmunoterapia con dos años estimados de 66% vs 46% del grupo con terapia estándar. La SG preliminar fue también significativamente más alta para el grupo de inmunoterapia (86% vs 75%). Siendo esto el primer avance principal para el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo en más de una década. Este es la primera inmunoterapia efectiva para esta enfermedad y también la primera inmunoterapia exitosa dirigida a un antígeno no proteico.

NICE D
Yu AL. 2010

E

Un anticuerpo IgM natural que se ha identificado y caracterizado con títulos disminuidos en el suero de pacientes con neuroblastoma y melanoma fue comparado con el suero de individuos normales observando que una unión natural de estos anticuerpos IgM contra células de neuroblastoma induce apoptosis pero además en estudios in vivo han demostrado que estos anticuerpos ejercen una potente actividad antitumor y pueden representar una terapéutica novel en el tratamiento del neuroblastoma.

NICE 4
Tonini GP, 2006

E

La interleucina 2 es un simulador potente de la proliferación de células T y NK así como de su actividad citotóxica. Algunos estudios han demostrado que la incubación de linfocitos circulantes normales con interleucina 2 recombinante (r-IL 2) permitió la expansión de las llamadas células asesinas activadas por linfocinas (lymphokine activated killer cell, LAK cell), demostrando virtualmente citotoxicidad HLA-no restringida contra todos los blancos del tumor.

NICE 4
Tonini GP, 2006

R

Estudios clínicos subsecuentes realizados en pacientes en pacientes con cáncer usando LAK cells asociadas con r-IL-2 probó la eficacia terapéutica de esta investigación en melanoma y carcinoma de células renales, pero también su toxicidad severa. Un pequeño ensayo clínico con LAK cells e IL-2 fue aplicado en pacientes con estadio 4 de neuroblastoma y se observó una toxicidad intensa. Más recientemente, la r-IL-2 ha sido administrada en pacientes con neuroblastoma con prolongación de la SLE. Hoy, el rol de la terapia con citoquinas en neuroblastoma aún es limitado y su asociación con anticuerpos anti-GD2 está siendo evaluada en grupos clínicos. Al respecto la fusión proteica de IL-2 con anti-GD2 ha demostrado excelente actividad antineuroblastoma en modelos animales y es prometedor para probarlo en futuros ensayos clínicos.

NICE D
Tonini GP, 2006

E

Por otro lado la terapia génica probada en algunas enfermedades con resultados prometedores ha podido ser poco investigada en pacientes con cáncer y los resultados no parecen ser alentadores. En el caso de neuroblastoma los pocos estudios clínicos llevados a cabo se han realizado usando células malignas alogénicas o autólogas diseñadas para expresar citoquinas para aumentar los niveles de reconocimiento de las células del tumor por el sistema inmune del paciente.

NICE 4
Tonini GP, 2006

E

En la actualidad se está haciendo énfasis en el tratamiento basado en fármacos blancos contra la angiogénesis y esto también incluye a neuroblastoma, tomando en cuenta que los grandes tumores necesitan proveerse de sangre proveniente de los nuevos vasos formados para crecer y dar metástasis. La angiogénesis relacionada al tumor es un proceso de múltiples pasos iniciado por factores proangiogénicos relacionados a procedimientos propios de las células tumorales o por

NICE 4
Tonini GP, 2006

células del huésped que pertenecen al microambiente del tumor como macrófagos, linfocitos y otros tipos de células. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es la más importante molécula proangiogénica con una alta afinidad a los receptores 1 y 2 de VEGF sobre la superficie de las células endoteliales y promueven su proliferación junto con la formación de nuevos vasos sanguíneos a través de la actividad de tirosinquinasa. La expresión aumentada de VEGF es un factor de pobre pronóstico sin relación a la histología del tumor, estadio y grado. Factores proangiogénicos adicionales que interactúan con receptores complementarios sobre la superficie de células endotelias son básicamente factores de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento plaquetario, interleucina 8, factor de célula madre y el factor de crecimiento similar a la insulina. Estudios llevados a cabo en tumores neuroblásticos han demostrado que el grado de vascularidad puede estar asociado con un pronóstico sombrío y que la alta expresión de algunos factores angiogénicos se ha detectado en tumores con estadios avanzados. El VEGF se ha identificado como el factor crucial secretado por líneas celulares de neuroblastoma humano capaces de iniciar in vitro la proliferación de células endoteliales microvasculares e in vivo la angiogénesis.

R

El bevacizumab es un anticuerpo humanizado con actividad antiangiogénica y antitumoral en modelos preclínicos y que ha sido ampliamente probado en grupos clínicos demostrando que el bloqueo de VEGF induce la regresión de las estructuras vasculares de los tumores neuroblásticos humanos implantados intrarenalmente en modelos muños.

Un estudio reciente demostró que el imatinib inhibe in vitro e in vivo el crecimiento de células del neuroblastoma humano que expresan c-kit y el receptor- α y β del factor de crecimiento derivado de plaquetas

NICE D
Tonini GP, 2006

4.4 COMPLICACIONES

E

Desde hace varias décadas se ha reconocido que las tasas de supervivencia de algunos cánceres pediátricos han mejorado de manera importante. Debido a que los niños tienen el potencial de una larga vida productiva, esta mejora en la supervivencia ha llevado a los investigadores a considerar la morbilidad y mortalidad a largo plazo asociada con los tratamientos responsables del incremento en la supervivencia. Aproximadamente 1 de cada 640 individuos en los Estados Unidos entre 20 a 39 años es un sobreviviente del cáncer infantil. Para la mayoría de los niños con cáncer, la curación es lo más probable, de tal forma que la probabilidad global de supervivencia a 5 años ha cambiado del 30% en 1960 a un 70% en 1990.

NICE 2+
Robinson L, 2005

E

Las tasas de supervivencia a largo plazo varían de acuerdo al tipo de cáncer y frecuentemente por características demográficas, como la edad, género, raza; y por características del tumor, como localización, extensión, morfología y alteraciones genéticas. Los intentos de mejorar las tasas de supervivencia han llevado a que los protocolos de tratamiento utilicen terapias más intensas, aumentando la probabilidad de efectos adversos a largo plazo en los pacientes que sobreviven.

NICE 2+
Robinson L, 2005

E

Los sobrevivientes están en mayor riesgo de desarrollar efectos adversos en distintos grados, incluyendo muerte temprana, segundas neoplasias, disfunción de órganos (ej, cardíaca, gonadal) disminución del crecimiento y desarrollo, disminución de la fertilidad, función intelectual deteriorada, dificultades en la obtención de empleos y seguros de atención médica y calidad de vida globalmente reducida. Debido a la joven edad de estos sobrevivientes y a su longevidad potencial, consecuencias tardías de la terapia pueden tener un impacto mayor sobre sus vidas y sobre la sociedad que en

NICE 2+
Robinson L, 2005

la complicaciones agudas.

R

La recurrencia del cáncer original parece ser la causa principal de muerte, contribuyendo con 67% de las muertes. Tasas de mortalidad significativamente altas se encontraron relacionadas al tratamiento, incluyendo segundos y subsecuentes cánceres y condiciones cardíacas y pulmonares. A pesar de que la magnitud del riesgo de muerte tardía relacionada a la edad y sexo fue significativamente elevada en la población general, la proporción acumulada observada en los sobrevivientes que experimentaron muerte relacionada al tratamiento fue baja, y esta observación debe tenerse en cuenta cuando se realiza el seguimiento o la vigilancia de los pacientes sobrevivientes de cáncer expuestos al desarrollo de complicaciones relacionadas al tratamiento.

NICE D
Robinson L, 2005

E

La tasa de incidencia estandarizada para segundas neoplasias es de 6.38 (IC 95%, 5.69-7.13) y fue mayormente observada en tumores óseos y cáncer de mama. Un riesgo 10 veces mayor fue también observado para cánceres subsecuentes de sistema nervioso central y tiroides. Los factores de riesgo independientes para segundas neoplasias (ajustado para exposición a la radiación) incluyó al género femenino, cáncer diagnosticado en edades tempranas, diagnóstico original de linfoma de Hodgkin o sarcoma de tejidos blandos y exposición a agentes alquilantes. En neuroblastoma el uso extenso de agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa-II resultan en una prevalencia más alta de esterilidad así como de segundas neoplasias, particularmente síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas no linfoblásticas, sin embargo este problema tardío puede ser particularmente dependiente del régimen de tratamiento. Un número diverso de segundas neoplasias se ha reportado en los pacientes con neuroblastoma secundarias al tratamiento tales como, cáncer de tiroides, feocromocitoma, tumores cerebrales, leucemia aguda, osteosarcoma, cáncer de mama y carcinoma de células renales. Ninguno de estos cánceres

NICE 2+
Robinson L, 2005

ha ocurrido con una frecuencia suficiente para indicar una relación específica entre neuroblastoma y alguna otra neoplasia, por lo que los pacientes con neuroblastoma no parecen tener un riesgo aumentado para desarrollar segundos cánceres específicos comparado al riesgo asociado que tienen ciertos agentes quimioterapéuticos o radioterapia.

R

Los pacientes con neuroblastoma de bajo riesgo son en los que menos se verán complicaciones relacionadas al tratamiento. Los pacientes de riesgo intermedio que son sometidos a cirugía y dosis moderadas de quimioterapia podrán presentar alguna toxicidad relacionada con el tratamiento. Los pacientes de alto riesgo son en los que es más probable encontrar efectos secundarios asociados al tratamiento ya que reciben dosis intensas de quimioterapia (daño renal, ototoxicidad, disfunción ventricular izquierda y esterilidad) así como radioterapia.

NICE D
Robinson L, 2005

E

La incidencia acumulada de segundas neoplasias a 20 años del diagnóstico del cáncer original es de 3.2% de manera global y variando de acuerdo al tipo de cáncer; linfoma de Hodgkin (7.6%), sarcomas de tejidos blandos (4.0%), sarcomas óseos (3.3%), leucemia (2.1%), tumores de sistema nervioso central (2.1%), neuroblastoma (1.9%), linfoma No Hodgkin (1.9%), y tumores renales (1.6%). Estos datos demuestran que no es esperado para la mayoría de los sobrevivientes experimentar una segunda neoplasia en las primeras dos décadas después del cáncer original.

NICE 2+
Robinson L, 2005

E

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre factores de tratamiento y embarazo, aunque el riesgo de aborto parece ser más alto entre las mujeres cuyos ovarios se encontraron dentro del campo de radiación (RR_1.86, P_0.14) o cerca de este (RR_1.64, P_0.06). El riesgo por agente quimioterapéutico individual no fue significativamente asociado con un riesgo adverso alto para el embarazo. El peso bajo al nacer se asoció con irradiación pélvica (RR_1.84, P_0.03).

NICE 2+
Robinson L, 2005

E

El déficit intelectual fue más comúnmente visto en los niños con leucemia aguda o tumores de SNC que recibieron radiación craneal y/o quimioterapia intratecal por lo que es recomendable dar una información completa y adecuada a los pacientes que recibieron alguna de estas modalidades sobre el desarrollo de esta secuela tardía.

NICE 2+
Robinson L, 2005

R

Los adultos sobrevivientes de cáncer infantil, especialmente quienes fueron muy jóvenes al diagnóstico pueden haber recibido información limitada acerca de su diagnóstico de cáncer y secuelas del tratamiento. Los sobrevivientes de tumores de sistema nervioso central (SNC) y neuroblastoma tuvieron una probabilidad significativamente menor de conocer su diagnóstico de cáncer.

NICE D
Robinson L, 2005

E

Una alta proporción (91%) de adultos sobrevivientes de cáncer infantil saben qué tipo de cáncer tuvieron. Sin embargo, un déficit importante de conocimiento existe entre los sobrevivientes a largo plazo que incluye 1) el nombre correcto de su enfermedad, 2) especificaciones de la historia de su tratamiento y 3) riesgos de salud potenciales a largo plazo asociado al tratamiento. La ausencia de una información correcta podría impactar negativamente en la habilidad del sobreviviente para buscar y recibir un cuidado apropiado en su vigilancia a largo plazo. Por lo que es necesario desarrollar estrategias probadas para solucionar estos déficits.

NICE 2+
Robinson L, 2005

R

La radiación craneal y el metotrexate intratecal, solos o en combinación incrementan significativamente el riesgo del sobreviviente para necesitar un servicio de educación especial. Comparado con una cohorte control (porcentaje de graduación de 93%) los porcentajes de graduación de la educación secundaria fueron significativamente más bajos para sobrevivientes de leucemia (86%), tumores de SNC (82%), linfoma no Hodgkin (87%) y neuroblastoma (85%), situación que debe tenerse en cuenta y ser comunicada a los pacientes que se expondrán a estas modalidades de tratamiento y a sus familiares.

NICE 4
Robinson L, 2005

E

El riesgo para obesidad fue mayor entre las mujeres diagnosticadas antes de los 4 años de edad y tratadas con dosis de radiación de 20 Gy (RR 3.81; IC 95%, 2.34-5.99; P<0.001). La obesidad no se asoció con tratamiento solo con quimioterapia o con dosis de radiación craneal de 10-19 Gy. La población de sobrevivientes de cáncer identificadas con sobrepeso u obesidad son un blanco principal para estrategias de intervención por su potencial riesgo incrementado para enfermedad cardiovascular. Para algunos sobrevivientes este riesgo puede ser compuesto por el tratamiento previo recibido para su cáncer con modalidades que pueden comprometer la función cardíaca. Es muy importante que todos los profesionales al cuidado de la salud reconozcan este riesgo y desarrollen estrategias para el control del peso entre esta población altamente susceptible.

NICE 2+
Robinson L, 2005

R

El conocimiento de los efectos tardíos asociados con el cáncer en niños y adolescentes continua incrementándose. Sin embargo, mucha de la información disponible es sobre resultados entre la primera década después del tratamiento con una falta de datos acerca de los resultados a largo plazo y de aquellos que ocurren después de la tercera década de la vida, por lo que es crucial que nosotros mejoremos nuestro conocimiento acerca del impacto a largo plazo de la terapia del cáncer y así poder ofrecer estrategias efectivas de intervención para prevenir o minimizar el impacto de los efectos adversos tardíos.

NICE D
Robinson L, 2005

R

Con la introducción de nuevos agentes o combinaciones de agentes y de las terapias blanco, técnicas mejoradas de radioterapia, de procedimientos quirúrgicos y de la terapia de soporte, el potencial de los efectos tardíos secundarios al tratamiento también cambiarán. Habrá una necesidad continua a sistematizar la vigilancia de los sobrevivientes expuestos a estas nuevas estrategias de tratamiento y para conducir investigaciones de más alta calidad.

NICE D
Robinson L, 2005

TABLA 1. Sistema Internacional de Estadificación del Neuroblastoma (INSS)

Estadio	Descripción
1	Tumor localizado completamente resecado, con o sin enfermedad microscópica residual, ganglios ipsilaterales representativos negativos para tumor microscópicamente (los ganglios adheridos a y los removidos con el tumor primario pueden ser positivos).
2 A	Tumor localizado con resección gruesa incompleta; ganglios representativos ipsilaterales no adheridos son negativos para tumor microscópicamente.
2 B	Tumor localizado con o sin resección gruesa completa, con ganglios ipsilaterales no adheridos positivos para tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.
3	Tumor unilateral no resecado infiltrando a través de la línea media (a), con o sin ganglios regionales comprometidos por el tumor, o tumor unilateral localizado con ganglios regionales contralaterales comprometidos por el tumor, o tumor de la línea media con extensión bilateral por infiltración (no resecable) o por ganglios comprometidos por el tumor.
4	Algún tumor primario con diseminación a ganglios distantes, hueso, médula ósea, hígado, piel u otros órganos (excepto los definidos para el estadio 4S).
4S	Tumor primario localizado (como se define para estadios 1, 2A, o 2B), con diseminación limitada a piel, hígado, o médula ósea (b) [(limitado a niños < 1 año de edad)].

Nota: Los tumores primarios multifocales (por ejemplo: tumores primarios adrenales bilaterales), deben ser estadificados de acuerdo a la extensión más grande de la enfermedad, como se define arriba, seguido por una suscripción M (v.g., 3M).

(a) La línea media es definida como la columna vertebral. Tumores originándose sobre un lado y "cruzando la línea media", deben infiltrar a, o más allá del lado opuesto de la columna vertebral.

(b) El compromiso de la médula ósea en estadio 4S debe ser mínimo, esto es, menos del 10% del total de células nucleadas identificadas como malignas sobre la biopsia de médula ósea o sobre el aspirado de médula ósea. El compromiso más extenso de la médula sería considerado un estadio 4. El rastreo con metayodobenzilguanidina debería ser negativo en la médula.

Fuente:

Brodeur GM, Seeger RC, Barret A, et. al. International Criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 6: 1874-1881.

Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-1477

TABLA 2. Definiciones de respuesta al tratamiento del neuroblastoma

Respuesta	Primario	Metástasis	Marcadores
RC	Sin tumor	Sin tumor (tórax, abdomen, hígado, hueso, médula ósea, ganglios, etc.)	HVA/VMA normal
MBRP	Reducción > 90% pero < 100%	Sin tumor (como arriba excepto hueso); no hay nuevas lesiones óseas, mejoría de todas las lesiones pre-existentes	Disminución > 90% de HVA/VMA
RP	Reducción 50%-90%	No hay nuevas lesiones; reducción 50%-90% en sitios evaluados; 0-1 muestras de médula ósea con tumor; lesiones óseas igual que MBRP	Disminución 50%-90% de HVA/VMA
RM	a)	a)	a)
SR	b)	b)	b)
EP	c)	c)	c)

RC, respuesta completa; MBRP, muy buena respuesta parcial; RP, respuesta parcial; RM, respuesta mixta; SR, sin respuesta; EP, enfermedad progresiva.

- a) RM: No hay nuevas lesiones; reducción > 50% de cualquier lesión medible (primario o metástasis) con reducción < 50% en algún otro; aumento < 25% en cualquier lesión existente (la evaluación cuantitativa no aplica para la enfermedad en médula ósea).
- b) SR: No hay nuevas lesiones; reducción < 50% pero aumento < 25% en cualquier lesión existente (la evaluación cuantitativa no aplica para la enfermedad en médula ósea).
- c) EP: Cualquier lesión nueva; aumento de cualquier lesión evaluada > 25%; médula ósea positiva para tumor en una previa negativa.

HVA/VMA: ácido homovanílico/ácido vainidilmandélico.

Buena respuesta: Criterios de respuesta completa (RC), muy buena respuesta parcial (MBRP) y respuesta parcial (RP).

Enfermedad estable: Criterios de muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta parcial (RP) y respuesta mixta (RM) sin cambios posteriores en la respuesta obtenida durante la administración posterior de quimioterapia y/o radioterapia.

Fuente:

Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:1874-1881.

Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico

Brodeur GM, Pritchard J, Berthald F, et al. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-1477.

TABLA 3. Grupos de riesgo asignados por el Children's Oncology Group

INSS Estadío	Edad	MYCN	Clasificación INPC	Índice de DNA ^a	Grupo de Riesgo
/2B ^c	0-21 a	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Bajo
	<365 d	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Bajo
	≥365 d-21 a	No amplificado	Cualquier	-	Bajo
	≥365 d-21 a	Amplificado	Favorable	-	Bajo
	≥365 d-21 a	Amplificado	Desfavorable	-	Alto
	<365 d	No amplificado	Cualquier	Cualquier	Intermedio
	<365 d	Amplificado	Cualquier	Cualquier	Alto
	≥365 d-21 a	No amplificado	Favorable	-	Intermedio
	≥365 d-21 a	No amplificado	Desfavorable	-	Alto
	≥365 d-21 a	Amplificado	Cualquier	-	Alto
	<548 d [13-15]	No amplificado	Cualquier	Cualquier	Intermedio
	<365 d	Amplificado	Cualquier	Cualquier	Alto
	≥548 d-21 a	Cualquier	Cualquier	-	Alto
	<365 d	No amplificado	Favorable	>1	Bajo
	<365 d	No amplificado	Cualquier	=1	Intermedio
	<365 d	No amplificado	Desfavorable	Cualquier	Intermedio
	<365 d	Amplificado	Cualquier	Cualquier	Alto

Los estudios COG-9641 y COG-A3961 establecieron el asignamiento a grupos de riesgo y estrategia de tratamiento. Ploidía de DNA: (DI) >1 es favorable, = 1 es desfavorable; tumores hipodiploides (con DI <1) serán tratados como un tumor con DI >1

Pacientes INSS 2A/2B sintomáticos con compresión espinal, déficit neurológico u otra sintomatología deben ser tratados inmediatamente con 4 ciclos de quimioterapia

- Pacientes estadio INSS 3 o 4 con los síntomas ya descritos deben recibir quimioterapia de inmediato

- Pacientes estadio 4s con biología favorable y con sintomatología clínica deben ser tratados inmediatamente con quimioterapia (2-4 ciclos) hasta que estén asintomáticos. Los síntomas clínicos incluyen: dificultad respiratoria con o sin hepatomegalia o compresión espinal y déficit neurológico o compresión de vena cava inferior e isquemia renal; u obstrucción genitourinaria; obstrucción gastrointestinal y vómito; o coagulopatía con hemorragia clínica significativa que no responde a la terapia de reemplazo.

Fuente: Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165-73

TABLA 4. Clasificación Internacional de Patología para el Neuroblastoma (INPC)

INPC	INPC	Shimada	Grupo pronóstico
Neuroblastoma	Estroma Schwanniano pobre (a)	Pobre en estroma	
Favorable		Favorable	Favorable
< 1.5 años	Tumor pobremente diferenciado o en diferenciación y MKI bajo o intermedio		
1.5 – 5.0 años	Tumor en diferenciación y bajo MKI		
Desfavorable		Desfavorable	Desfavorable
< 1.5 años	Tumor indiferenciado (b)		
	Tumor con alto MKI		
1.5 – 5.0 años	Tumor indiferenciado o pobremente diferenciado		
	MKI intermedio o alto		
≥ 5 años	Todos los tumores		
Ganglioneuroblastoma nodular	Compuesto de estroma Schwanniano rico/estroma-dominante con pobre estroma	Nodular rico en estroma (desfavorable)	Desfavorable/ Favorable (c)
Ganglioneuroblastoma intermixto	Rico en estroma Schwanniano	Rico en estroma intermixto (favorable)	Favorable (d)
Ganglioneuroma	Estroma schwanniano dominante		Favorable (d)
En maduración		Bien diferenciado (favorable)	
Maduro		Ganglioneuroma	

MKI, Índice mitosis-kariorexix

(a): Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. Cancer 1999; 86: 349-363

(b): Subtipo raro, especialmente diagnosticado en este grupo de edad.

(c): Dos subgrupos pronóstico, favorable y desfavorable, son distinguidos en ésta categoría con la aplicación de los mismos criterios ligados a la edad a el o los nódulos neuroblastomatosos como se usa para la categoría de neuroblastoma

(d): Los grupos pronóstico de este tumor no están relacionados a la edad del paciente.

Fuente:

Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (The Shimada System).Cancer 1999; 86: 364-372

TABLA 5. Clasificación del Consenso Internacional de Grupos de Riesgo de Neuroblastoma (INRG)

Estadio	Edad, meses	Categoría histológica	Grado de diferenciación	N-myc	Aberración	Ploidía	Grupo de riesgo
---------	-------------	-----------------------	-------------------------	-------	------------	---------	-----------------

Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico

INRG			tumoral		del 11q		pretratamiento
L1/L2		GN en maduración; GNB intermixto					A: muy bajo
L1		Cualquiera, excepto GN en maduración o GNB intermixto		NA			B: muy bajo
L1		Cualquiera, excepto GN en maduración o GNB intermixto		Amp			K: alto
L2	<18	Cualquiera, excepto GN en maduración o GNB intermixto		NA	NO		D: bajo
L2	<18	Cualquiera, excepto GN en maduración o GNB intermixto		NA	SI		G: intermedio
L2	>=18	GNB nodular; neuroblastoma	En diferenciación	NA	NO		E: bajo
L2	>=18	GNB nodular; neuroblastoma	En diferenciación	NA	SI		H: intermedio
L2	>=18	GNB nodular; neuroblastoma	Pobremente diferenciado o en indiferenciado	NA			H: intermedio
L2	>=18	GNB nodular; neuroblastoma		Amp			N: alto
M	<18			NA		Hiperdiploide	F: bajo
M	<12			NA		Diploide	I: intermedio
M	12 a <18			NA		Diploide	J: intermedio
M	<18			Amp			O: alto
M	>=18						P: alto
MS	<18			NA	No		C: muy bajo
MS	<18			NA	Si		Q: alto
MS	<18			Amp			R: alto

GN, ganglioneuroma; GNB, ganglioneuroblastoma; Amp, amplificado; NA, no amplificado; L1, tumor localizado confinado a un compartimento corporal y sin factores de riesgo definidos por imagen; L2, tumor locorregional con la presencia de uno o más factores de riesgo definidos por imagen; M, enfermedad metastásica a distancia (excepto MS); MS, enfermedad metastásica confinada a piel, hígado y/o médula ósea en niños menores de 18 meses Diploide (índice DNA 1.0).SLE a 5 años en muy bajo riesgo 85% ; bajo riesgo, 75-85%; riesgo intermedio, 50-75%; alto riesgo, 50% Fuente:

Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. 2009 Jan 10; 27(2):298-303

TABLA 6. Clasificación de Dulguerov y estadificación de Kadish de Estesioneuroblastoma

Clasificación de Dulguerov	Estadificación de Kadish
Características	A-tumor limitado a la cavidad nasal

<p>T1-tumor que involucra la cavidad nasal y/o los senos paranasales (excluyendo el esfenoidal), respetando la mayoría de las celdillas etmoidales superior</p> <p>T2-tumor que involucra la cavidad nasal y/o los senos paranasales (incluyendo el esfenoidal) con extensión a o con erosión de la lámina cribosa.</p> <p>T3-tumor que se extiende hacia la órbita o que protruye a la fosa craneal anterior sin invasión a la duramadre</p> <p>T4-tumor que involucra el cerebro</p> <p>N1- cualquier forma de metástasis a ganglios linfáticos cervicales</p> <p>M0- Sin metástasis</p> <p>M1-metástasis a distancia</p>	<p>B- tumor que involucra la cavidad nasal y senos paranasales</p> <p>C-tumor que se extiende más allá de la cavidad nasal y senos paranasales</p>
---	--

Fuente:

Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001;2:683-690.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agnes W. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neur.* 2007; 20: 25-31.
2. Bachar G, Goldstein DP, Shah M, et al. Esthesioneuroblastoma: The Princess Margaret Hospital experience. *Head Neck.* 2008 Dec; 30(12): 1607-14.
3. Banington SF, Begent J, Lynch T, Schleyer P, et al. Guidelines for the use of PET-CT in children. *Nucl Med Commun.* 2008 May; 29(5):418-24.
4. Berthold F, Hero B. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs.* 2000 Jun; 59(6): 1261-77.
5. Blackman SC, Evenson AR, Voss SD, Bamewole CE, Puder M. Prenatal diagnosis and subsequent treatment of an intermediate-risk paraspinal neuroblastoma: case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 2008; 24(2):119-25.
6. Bowman LC, Hancock ML, Santana VM, et al. Impact of intensified therapy on clinical outcome in infants and children with neuroblastoma: The St Jude Children's Research Hospital Experience, 1962 to 1988. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1599-1608.
7. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3: 203-216.
8. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2006: 933-963

9. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-1477.
10. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:1874-1881.
11. Bourdeaut F, de Carl E, Timsit S, et al. VIP hypersecretion as primary or secondary syndrome in neuroblastoma: A retrospective study by the Société Française des Cancers de L'Enfant. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 May; 52 (5): 585-90.
12. Castleberry RP, Shuster JJ, Altschuler G, et al. Infants with neuroblastoma and regional lymph node metastases have a favorable outlook after limited postoperative chemotherapy: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992; 10 (8): 1299-304.
13. Conte M, Parodi S, De Bernardi B, et al. Neuroblastoma in adolescents: the Italian experience. *Cancer*. 2006 Mar 15; 106 (6): 1409-17.
14. Garaventa A, Luksch R, Biasotti S, et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer*. 2003 Dec 1; 98(11): 2488-94.
15. Gatcombe HG, Marcus RB Jr, Katzenstein HM, et al. Excellent local control from radiation therapy with irradia for high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1; 74(5):1549-54.
16. Goldsby RE, Matthay KK. Neuroblastoma: evolving therapies for a disease with many faces. *Paediatr Drugs*. 2004; 6(2): 107-22.
17. Grosfeld JL. Risk-based management of solid tumors in children. *Am J Surg*. 2000; 180: 322-327.
18. Monsaingeon M, Perel Y, Simonnet G, Corcuff JB. Comparative values of catecholamines and metabolites for the diagnosis of neuroblastoma. *Eur J Pediatr*. 2003 Jun; 162(6):397-402
19. Keshelava N, Seeger RC, Groshen S, Reynolds CP. Drug resistance patterns of human neuroblastoma cell lines derived from patients at different phases of therapy. *Cancer Res*. 1998 Dec 1; 58(23): 5396-405.
20. Kramer K, Kushner B, Heller G, Cheung NK. Neuroblastoma metastatic to central nervous system. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and a literature review. *Cancer*. 2001 Apr 15; 91(8) 1510-9.
21. Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al. Late complications after surgery in patients with neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2006 Dec; 41(12):2037-40.
22. Kushner BH. Neuroblastoma: A disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004; 45: 1172-1188.
23. Kushner BH, Kramer K, Cheung NK. Chronic neuroblastoma. *Cancer*. 2002 Sep 15; 95(6):1366-75
24. Laprie A, Michon J, Hartman O, et al. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification. *Cancer*. 2004 Sep 1; 101(5):1081-9.
25. Matthay KK, Brisse H, Couanet D, et al. Central nervous system metastases in neuroblastoma: radiologic, clinical, and biological features in 23 patients. *Cancer*. 2003 Jul 1; 98(1): 155-65.

26. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 1998; 16 (4): 1256-64
27. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 1; 27(7):1007-13
28. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165-73
29. McHugh K. Renal and adrenal tumours in children. *Cancer Imaging.* 2007 Mar 5; 7:41-51.
30. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10; 27(2):298-303.
31. Mullasery D, Dominici C, Jesudason EC, McDowell HP, Losty PD. Neuroblastoma: contemporary management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2009 Dec; 94(6):177-85.
32. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2000 Feb; 18(3):477-86.
33. Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: a 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol.* 2000 Aug; 18(16):3012-7.
34. Nitschke R, Smith EI, Altshuler G, et al. Postoperative treatment of nonmetastatic visible residual neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1991; 9(7):1181-8.
35. Okazaki T, Kohno S, Mimaya J, Hasegawa S, et al. Neuroblastoma detected by mass screening: the Tumor Board's role in its treatment. *Pediatr Surg Int.* 2004 Jan; 20(1): 27-32.
36. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 97-120.
37. Paulino AC. Palliative radiotherapy in children with neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Mar; 20 (2): 111-7.
38. Robinson LL, Green DM, Hudson M, et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer.* 2005 Dec 1; 104 :2557-64
39. Sandberg DI, Bisky MH, Kushner BH, et al. Treatment of spinal involvement in neuroblastoma patients. *Pediatr Neurosurg.* 2003 Dec; 39(6):291-8.
40. Santana VM, Furman WL, McGregor LM, Billups CA. Disease control intervals in high risk neuroblastoma. *Cancer.* 2008 Jun 15; 112 (12): 2796-801.
41. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, Brodeur GM, et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2000 Mar; 18(6):1260-8.
42. Thomer PS, Squire JA. Molecular genetics in the diagnosis and prognosis of solid pediatric tumors. *Pediatr Dev Pathol.* 1998 Sept - Oct; 1(5): 337-365.
43. Tajiri T, Suita S, Sera Y, et al. Clinical and biological characteristics for recurring neuroblastoma at mass screening cases in Japan. *Cancer.* 2001 Jul 15; 92(2):349-53.

7. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad y de la Dirección General de Coordinación de los Hospitales Federales de Referencia, las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía; asistiera a los eventos de capacitación en medicina basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

8. COMITÉ ACADÉMICO

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

M. en A. María Luisa González Rétiz	Directora General
Dr. Esteban Hernández San Román	Director de Evaluación de Tecnologías en Salud
M. en A. María de Lourdes Dávalos Rodríguez	Coordinadora Sectorial de Guías de Práctica Clínica
Dr. Héctor González Jácome	Subdirector de guías de práctica clínica
Lic. José Alejandro Martínez Ochoa	Investigación documental

Dr. Domingo Antonio Ocampo

Dra. Lorraine Cárdenas Hernández

Dr. Luis Agüero y Reyes

Dr. Eric Romero Arredondo

Lic. Ana María Otero Prieto

Lic. Margarita Isela Rivera Ramos

Asesores de guías de práctica clínica

Comunicación y logística

Diseño gráfico

9. DIRECTORIO

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro

Social / IMSS
Mtro. Daniel Karam Toume
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios

Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE
Lic. Miguel Ángel Yunes Linares
Director General

Sistema Nacional para el

Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Guillermo Solomón Santibáñez
Director General

Dr. Jaime Ramírez Mayans
Director Médico

Dr. José Reynes Manzur
Director de Enseñanza

Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
Director de Investigación

Dr. Roberto Rivera Luna
Subdirector de Hemato-Oncología

Desarrollo Integral de la Familia / DIF Lic. María Cecilia Landereche Gómez Morín Titular del organismo SNDIF	Instituto Nacional de Pediatría Dr. Guillermo Solomón Santibáñez Director General Dr. Jaime Ramírez Mayans Director Médico Dr. José Reyes Manzur Director de Enseñanza Dr. Pedro Gutierrez Castrellon Director de Investigación Dr. Roberto Rivera Luna Subdirector de Hemato-Oncología Dra. Rocío Cárdenas Cardos Jefa del Servicio de Oncología
Petróleos Mexicanos / PEMEX Dr. Juan José Suárez Coppel Director General	
Secretaría de Marina Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza Secretario de Marina	
Secretaría de la Defensa Nacional General Guillermo Galván Galván Secretario de la Defensa Nacional	
Consejo de Salubridad General Dr. Enrique Ruelas Barajas Secretario del Consejo de Salubridad General	

10. COMITÉ NACIONAL GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaria de Innovación y Calidad	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General	Titular
Gral. De Brig. M.C. Efrén Alberto Pichardo Reyes Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Contra Almirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo Director General Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular

Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico

Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Ma. Cecilia Amerena Serna Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
M. en A. María Luisa González Réviz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y suplente del presidente
Dr. Franklin Liberson Violante Secretaría de Salud y Directora General del Instituto de Salud del Estado de México	Titular 2008-2009
Dr. Luis Felipe Graham Zapata Secretario de Salud del Estado de Tabasco	Titular 2008-2009
Dr. Juan Guillermo Mansur Arzola Secretario de Salud y Director General del OPD de Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2008-2009
Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Act. Cuauhtémoc Valdés Olmedo Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Juan Víctor Manuel Lara Vélez Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simón Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Secretario Técnico



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

GUIA DE REFERENCIA RAPIDA: DIAGNOSTICO Y
TRATAMIENTO DEL NEUROBLASTOMA EN EL
PACIENTE PEDIATRICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA
MEDICA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DR. CARLOS ALBERTO LEAL CAVAZOS

TUTOR: DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO



MEXICO, D.F.

CIE-10 C47.0, C47.3, C47.4, C47.5, C47.9

Tumor maligno de los nervios periféricos y del sistema nervioso autónomo

GPC

Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico

DEFINICIÓN

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

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Los tres patrones histopatológicos clásicos de neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma reflejan un espectro de maduración y diferenciación. El neuroblastoma típico está compuesto por células pequeñas con presencia de procesos neuríticos o neurófilo rodeado de pseudorosetas de Homer-Wright característico de la forma más primitiva del neuroblastoma. La contraparte benigna completamente diferenciada del neuroblastoma es el ganglioneuroma, compuesto por células ganglionares maduras, neurófilo y células de Schwann. El ganglioneuroblastoma defino a un grupo heterogéneo de tumores con características histopatológicas que abarca los extremos de maduración representados por neuroblastoma y ganglioneuroma. El ganglioneuroblastoma puede ser focal o difuso siendo este último el que parece estar asociado a un comportamiento menos agresivo. La forma más común es el ganglioneuroblastoma intemixto con un comportamiento más favorable que el ganglioneuroblastoma nodular (ver tabla 1).

CLASIFICACIÓN POR RIESGO

Bajo riesgo: Se incluyen a todos los pacientes con estadios INSS- 1 y 2 de la enfermedad (excepto aquellos pacientes mayores de 1 año de edad al diagnóstico con N-myc amplificado y Shimada desfavorable), y niños menores con estadio 4S de la enfermedad con tumores hiperdiploides, Shimada favorable, y una sola copia de N-myc.

Riesgo Intermedio: Incluye a los pacientes con estadio 3, menores de 1 año de edad sin N-myc amplificado. Los pacientes con estadio 3 mayores de 1 año de edad sin N-myc amplificado y Shimada favorable, lactantes con estadio 4 sin N-myc amplificado, y estadios 4S sin N-myc amplificado y Shimada desfavorable, un DI de 1, o ambos.

Alto riesgo: Se incluyen a los pacientes con estadio 4 mayores de un año de edad al diagnóstico, estadio 3 con N-myc amplificado, estadio 3 mayores de 1 año de edad al diagnóstico con Shimada desfavorable, estadio 2 con N-myc amplificado y Shimada desfavorable, y estadio 4S con N-myc amplificado.

(Ver tabla 2)

ETIOLOGÍA

La etiología del neuroblastoma es desconocida, y a la fecha no hay un dato que soporte un rol principal para exposición ambiental. Existen algunos reportes que asocian una variedad de ocupaciones de los padres o exposición a drogas con un riesgo aumentado de neuroblastoma. Sin embargo, ninguna exposición prenatal o posnatal en particular a drogas, químicos, virus o radiación se ha asociado fuertemente, consistentemente o inequívocamente con una incidencia aumentada de neuroblastoma. Esto no excluye un posible papel del ambiente en la patogénesis del neuroblastoma, pero a la fecha no se ha identificado un factor de exposición ambiental. Aunque en los casos de neuroblastoma la evidencia de efectos adversos por exposición a pesticidas así como herbicidas e insecticidas caseros todavía es limitada, es recomendable reducir en lo posible la exposición a los mismos.

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD

Primero en 1987 y después en 1990, un grupo de investigadores revisaron un sistema internacional de estadificación que luego fue afinado por el International Neuroblastoma Staging System (INSS), que ha unificado los criterios para la estadificación de los pacientes con neuroblastoma para ensayos clínicos y estudios biológicos en todo el mundo (ver tabla 3).

FACTORES PRONÓSTICOS

Las principales variables pronósticas en uso actual que son consideradas por todos los grupos cooperativos son las siguientes:

1. Edad al diagnóstico: las revisiones más recientes del Children's Cancer Group (CCG) y Pediatric Oncology Group (POG) concluyen que una edad de 18 meses o más claramente discrimina resultados en pacientes con estadio INSS-4 (ver tabla 3) y sin amplificación del N-myc.
2. Estadio de la enfermedad por INSS: muchos pacientes con estadio INSS-1 están curados con cirugía únicamente mientras muchos pacientes INSS-4 requieren tratamiento multimodal moderado altamente intenso. El tratamiento más apropiado para pacientes estadio INSS-2 y 3 es más dependiente de otros factores. No hay una distinción pronóstica clara entre estadios INSS-2a y 2b y la biopsia sola puede ser suficiente para algunos de estos pacientes.
3. Amplificación del N-myc: En neuroblastoma la región amplificada del brazo corto distal del cromosoma 2 contiene al proto-oncogen N-myc. La amplificación del N-myc (más de 10 copias por genoma diploide) sucede en aproximadamente 25% de los neuroblastomas primarios y está asociada principalmente con estadios avanzados de la enfermedad en aproximadamente 30% a 40%, rápida progresión del tumor y pobre pronóstico. En forma contraria, la amplificación en estadios bajos de la enfermedad y en el estadio 4S se presenta en 5% a 10% de los pacientes.
4. Índice de ADN: es también un marcador pronóstico poderoso para pacientes menores de dos años de edad al diagnóstico con enfermedad diseminada, especialmente pacientes INSS-4s.
5. Histopatología: la consideración del grado de diferenciación neuroblástica, el grado de proliferación celular (índice mitosis-cariorrexis, MKI), grado de componente estromal, el grado de calcificación (clasificación de Joshi) ha llevado al International Neuroblastoma Pathology Committee (INPC) a colocar a los tumores dentro de dos amplias categorías favorable y desfavorable asociados a la edad del paciente (ver tabla 1).
6. Otros marcadores pronósticos propuestos: los niveles séricos de feintina están elevados en algunos pacientes con estadios avanzados, pero estos niveles aumentados pueden ser simplemente un marcador de rápido crecimiento tumoral y/o de una gran carga tumoral.

CUADRO CLÍNICO

Las localizaciones de los tumores primarios al tiempo del diagnóstico son variadas y cambian con la edad.

El 65% de los tumores primarios ocurren en el abdomen, sin embargo, la frecuencia de tumores adrenales, es ligeramente más alta en niños mayores (40%), comparada con la de los lactantes y recién nacidos (25%), en los que es más frecuente encontrar tumores primarios torácicos y cervicales.

La mayoría de los neuroblastomas se diagnostican a la edad de 5 años y es raro encontrarlo después de los 10 años de edad. Menos del 5% de neuroblastomas son diagnosticados en pacientes adolescentes, y su presentación clínica no es diferente a los niños de menor edad. La diseminación del neuroblastoma ocurre por vía linfática (35%) y hematogena, esta última ocurre más frecuentemente a la médula ósea, hueso, hígado y piel. Raramente la enfermedad puede diseminarse a los pulmones y al parénquima cerebral y generalmente son las manifestaciones de recaídas o estadios finales de la enfermedad. La proporción de pacientes con enfermedad localizada, regional, o metastásica, depende de la edad. En los lactantes y recién nacidos, la incidencia de tumores localizados, diseminación a ganglios linfáticos regionales y enfermedad diseminada, es de 39%, 18% y 25% respectivamente; comparado con 19%, 13% y 68%, respectivamente, en niños mayores.

Los signos y síntomas del neuroblastoma reflejan la localización del tumor primario, de la enfermedad regional y de la metastásica. La enfermedad abdominal se manifiesta con distensión, malestar y raramente disfunción del tracto gastrointestinal. Aún cuando el neuroblastoma está relacionado a metabolitos de las catecolaminas la presencia de hipertensión, taquicardia, enrojecimiento y sudoración son síntomas infrecuentes. El examen físico debe incluir una evaluación detallada y podrá revelar desde una masa abdominal dura y fija hasta los datos de afección en los sitios metastásicos, permitiendo también una estimación de la localización y del tamaño.

El compromiso masivo del hígado en la enfermedad metastásica (síndrome de Pepper) es particularmente frecuente en lactantes y recién nacidos, y puede causar compromiso respiratorio. Ocasionalmente los grandes tumores torácicos primarios están asociados con obstrucción mecánica y síndrome de vena cava superior. Los tumores paraespinales en el tórax, abdomen y pelvis, pueden extenderse dentro del canal raquídeo, y pueden causar síntomas relacionados a la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas. Estos síntomas incluyen dolor radicular, paraplejía aguda o subaguda, disfunción urinaria e intestinal. La extensión al canal medular se considera una verdadera urgencia oncológica y el abordaje de éstos pacientes es inmediato. El tratamiento puede incluir cualquiera de las siguientes modalidades: cirugía, quimioterapia y radioterapia

Los tumores cervicales y torácicos superiores pueden estar asociados con el síndrome de Horner (ptosis, miosis, anhidrosis).

La proptosis y equimosis periorbitaria (ojos de mapache) son frecuentes y resultan de la infiltración retrobulbar y orbitaria por tumor. La diseminación a la médula ósea y hueso (síndrome de Hutchinson), causa dolor óseo. En adición, la sustitución de la médula ósea por tumor puede suceder, dando síntomas de falla a este nivel, como anemia, hemorragia o un riesgo alto de infecciones. El compromiso de la piel se ve exclusivamente en recién nacido y lactante, y está caracterizado por nódulos subcutáneos azulados (síndrome de blueberry muffin).

Las opsomieloclonias o la ataxia cerebelar se han observado por arriba del 4% de los pacientes, y generalmente está asociado a un pronóstico más favorable del neuroblastoma. La diarrea secretoria asociada con hipokalemia y deshidratación (síndrome de Kerner-Morrison) es una manifestación de la secreción del VIP (péptido vasoactivo intestinal) por el tumor. La resección quirúrgica del tumor, generalmente resuelve los síntomas.

DIAGNÓSTICO

- 1- Exploración física e interrogatorio dirigido de acuerdo al cuadro clínico descrito.
- 2- Biometría hemática: solamente revelará afección de sus parámetros cuando la médula ósea se encuentre infiltrada por células de neuroblastoma.
- 3- Química sanguínea completa, pruebas de función hepática y renal será conveniente para conocer el estadio de funcionalidad basal de los pacientes principalmente para el inicio del tratamiento. Adicionalmente la elevación en los niveles de deshidrogenasa láctica y ferritina sérica pueden asociarse a actividad presente de la enfermedad sobretodo en enfermedad avanzada.
- 4- Determinación en orina de los ácidos homovanílico y vanililmandélico.
- 5- Radiografía simple: puede detectar una masa abdominal calcificada o una masa mediastinal posterior.
- 6- Serie ósea metastásica: puede detectar extensión ósea diseminada y puede coincidir con los hallazgos encontrados en la gammagrafía ósea (GGO).
- 7- Ultrasonido (US), tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética (RM): El objetivo de estas pruebas diagnósticas es establecer y definir con precisión la extensión de la enfermedad. El US y TAC proveen más información acerca de la enfermedad abdominal, incluyendo el agrandamiento de los ganglios linfáticos y las metástasis hepáticas. La TAC del tórax y la RM son usadas para evaluar la extensión de la enfermedad por arriba del diafragma. La capacidad de medición tridimensional de estos estudios permite también identificar la extensión intraespinal. Finalmente la TAC y la RM también permiten definir las metástasis del cráneo, órbita, mandíbula y cerebro. Es necesario practicar estos estudios al diagnóstico y durante el tratamiento de acuerdo a situaciones clínicas específicas presentes. Al finalizar el tratamiento es recomendable la realización de los mismos para corroborar presencia o ausencia de enfermedad.
- 8- Rastreo gammagráfico corporal con metayodobencilguanidina (MIBG) y GGO: la MIBG ha demostrado ser un método confiable para evaluar el tumor primario y la enfermedad metastásico focal en hueso y tejidos blandos. Solo en un 10% de los casos el rastreo con MIBG puede no detectar lesiones óseas que sí podrán ser detectadas en la GGO.
- 9- Tomografía por emisión de positrones (PET-CT): la experiencia en el campo de la imagenología pediátrica es limitada, los datos casi siempre son extrapolados de los estudios de adultos por condiciones que pueden ser encontradas tanto en adultos como en pediatría. En neuroblastoma existen situaciones específicas en donde el PET-CT adquiere su mayor recomendación como es estadios INSS-4 con MIBG negativa, síndrome de opsoclonus-mioclonus sin primario identificado, duda diagnóstica de persistencia de enfermedad ganglionar abdominal en neuroblastoma INSS-3 después de quimioterapia y evaluación de enfermedad residual al final del tratamiento.

TRATAMIENTO

1. **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BAJO RIESGO:** En estadios INSS-1 la resección quirúrgica del tumor primario es el tratamiento de elección. Cuando la enfermedad es localizada y de características biológicas favorables la resección completa del tumor es suficiente con una probabilidad de sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 90%. La recurrencia local puede ser manejada con una segunda cirugía y las recurrencias metastásicas frecuentemente son salvables con quimioterapia. La cirugía sola también es el tratamiento inicial para la mayoría de pacientes con estadio 2 de la enfermedad, alcanzando porcentajes SLE de 81%, los pacientes que presentan una recaída pueden alcanzar una sobrevida global (SG) del 98%. Sin embargo si la resección del tumor es menor del 50% se recomienda el uso de una quimioterapia corta y poco intensa desde el inicio. Los pacientes estadios INSS 1 y 2 con N-myc amplificado deben ser tratados con una quimioterapia corta y poco intensa inmediatamente después de la cirugía del tumor primario ya que la mayoría de los pacientes que son tratados solo con cirugía presentarán recaída metastásica en los meses subsecuentes a la cirugía. La mayoría de los pacientes con estadio 4S de la enfermedad alcanzan una SG de 85%. Un subgrupo de pacientes con estadio 4S y características biológicas desfavorables (amplificación de N-myc) frecuentemente demuestran progresión rápida del tumor o eventual recaída de la enfermedad comportándose como "verdaderos" estadios 4 de la enfermedad. La resección del tumor primario en éstos pacientes no parece influir en los resultados.
2. **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE RIESGO INTERMEDIO:** No existe un consenso internacional uniforme con respecto a cómo debe ser tratada la enfermedad de riesgo intermedio debido a diferencias en los sistemas de estadificación usados en los últimos 30 años, lo que ha hecho que los resultados de los tratamientos sean difíciles de comparar. Sin embargo algunos resultados que han sido rescatados de los diferentes grupos se han podido unificar a pesar de las diferencias en los tratamientos por cada grupo cooperativo de tal forma que uno de los mejores consensos ha sido reportado por la experiencia del CCG recomendando quimioterapia con dosis moderadamente intensas incluyendo Cidofosfamida (CFM), Doxorubicina (DOX), Cisplatino (CDDP) y Etopósido (VP-16) así como radioterapia local (24-30 Gy) para la enfermedad residual gruesa enseguida de la cirugía dilatada (techo del tumor primario y ganglios regionales), mejorando los porcentajes globales de recaída local y metastásica para los niños con estadio INSS -3. El COG recomienda quimioterapia combinada que incluya Carboplatino (CBP), etopósido, CFM y DOX, con la hipótesis de que éste régimen proveerá una SLE mayor del 90%.
3. **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALTO RIESGO:**
 - a) **Quimioterapia de Inducción Intensiva:** El objetivo de ésta fase es inducir la máxima reducción de la carga del tumor en el sitio del primario y las metástasis. Típicamente el neuroblastoma es sensible a la quimioterapia inicial, igual que en los casos con N-myc amplificado. En particular, dosis intensivas de derivados del platino, parecen correlacionar muy significativamente con respuesta de la enfermedad. Aunque no hay una evidencia significativa, hay evidencias que sugieren que la calidad de la remisión al final de la inducción, está altamente asociada con las probabilidades de sobrevida a largo plazo. Los pacientes con respuestas completas o muy buenas respuestas parciales al final de ésta fase de tratamiento tienen una mejor oportunidad de curación, aunque algunos pacientes con respuestas parciales pueden ser convertidos en respuestas completas con altas dosis de quimioterapia mieloablativa. Los regímenes de inducción que se recomiendan, incluyen, dosis muy altas de CFM, DOX y CDDP, CBP, Ifosfamida (IFOS) y VP-16.

- b) **Tratamiento de consolidación:** El objetivo de ésta fase es el de consolidar la respuesta obtenida en la primera etapa y eliminar cualquier remanente de tumor, generalmente con quimioterapia mieloablativa y rescate con células madres. El fármaco más investigado en ésta modalidad ha sido el melfalán en altas dosis. La mayoría de estudios reporta al menos una tendencia hacia mejorar las probabilidades de sobrevida comparado con grupos controles no aleatorizados y controles históricos. El estudio piloto del CCG (LA-6), reportó 62% de SLE a 3 años usando Carboplatino (CBDP), etopósido, melfalán, radioterapia local y trasplante autólogo de células madres.
- c) **Tratamiento de la enfermedad mínima residual (EMR):** El objetivo es erradicar cualquier célula residual del tumor después de las dos primeras fases de tratamiento, usando agentes que típicamente que no son citotóxicos y que por lo tanto, teóricamente son activos contra enfermedad mínima residual altamente quimioresistente. La hipótesis que fundamenta lo anterior es el hecho de que algunas células de neuroblastoma no detectables por métodos convencionales y que escapan a la acción de una quimioterapia altamente citotóxica usadas durante el tiempo de inducción y consolidación pueden permanecer latentes creando resistencia y favoreciendo recaídas. Asumiendo lo anterior, agentes nóveles dirigidos específicamente a las células blanco, pueden ser efectivas para eliminar la enfermedad mínima residual que se ha escapado al efecto de los tratamientos mieloablativos previamente utilizados. Los retinoides son una clase de compuestos que inducen la diferenciación celular con una disminución concomitante en la proliferación de las células del neuroblastoma in vitro. La eficacia del ácido 13-cis-retinoico ha sido probada en unos estudios aleatorizados, obteniendo una probabilidad de SLE significativamente mejor que los pacientes que no lo recibieron. La dosis máxima tolerada fue definida en 160mg/m²/día en un esquema de dos veces al día. La SG a 5 años de los pacientes asignados a trasplante autólogo de médula ósea y terapia con ácido 13-cis-retinoico después de una fase de quimioterapia intensiva fue de 59%, resultando hasta el momento en la mejor opción terapéutica para neuroblastoma de alto riesgo.

TRATAMIENTO DEL NEUROBLASTOMA EN RECAÍDA

En aproximadamente el 50% de los casos de neuroblastoma se presenta de forma avanzada al momento del diagnóstico, por lo que los porcentajes de supervivencia a largo plazo son subóptimos. La terapia multimodal incluyendo la quimioterapia intensa de citorreducción, cirugía, radioterapia y tratamientos subsecuentes para enfermedad mínima residual han mejorado la SLE. El retratamiento con terapias estándar después de la recurrencia de la enfermedad puede producir segundas remisiones o subsecuentes de corta duración, pero muchos pacientes tienen una pobre respuesta. Más de la mitad de los casos con recurrencia local o metastásica tienen uno o más factores biológicos desfavorables.

Los pacientes clasificados con enfermedad de bajo riesgo alcanzan en una primera remisión más del 90% de SLE independientemente de la edad cuando se trata de estadios 1, en estadios 2 existen 81% de posibilidades de SLE en la primera remisión con 98% de probabilidades de ser rescatados en la recaída. Los estadios 4s tienen una probabilidad de SLE de 57% y pueden ser rescatados en la recaída hasta en el 92%.

TRATAMIENTO DEL NEUROBLASTOMA EN RECAÍDA

Las limitaciones de las terapias actuales han incrementado el interés en investigar nuevos tratamientos con inmunoterapia los cuales son potencialmente útiles para la enfermedad refractaria a la quimioterapia, especialmente en el contexto de la EMR. Una propuesta prometedora es la inmunoterapia dirigida a moléculas de glucolípidos de superficie GD2, la cual está uniformemente expresada en neuroblastomas y sarcomas.

En aproximadamente el 45% de los casos el uso de quimioterapia mieloablativa puede ser usada nuevamente para consolidar una primera o segunda respuesta y podrían alcanzar una segunda remisión en la primera recurrencia pero ya no en una segunda o más recaídas en el 90% de los casos. El uso de terapia blanco como la combinación de inmunoterapia anti-GD2 y/o ácido cis-retinoico combinados simultáneamente con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, radioterapia dirigida y múltiples ciclos de quimioterapia con toxicidad moderada que incluya una combinación de etopósido, topotecan, vincristina y doxorubicina pueden ayudar a prolongar la supervivencia de los pacientes en recaída.

En estadios 1 la recaída local puede ser manejada con una 2a cirugía, mientras las recaídas metastásicas son rescatadas frecuentemente con quimioterapia, este último concepto es también válido para estadios 2 y 4s que han sufrido una recaída de la enfermedad. Estos pacientes que previamente han sido tratados con una quimioterapia de bajo riesgo pueden recibir en la recaída un esquema de tratamiento similar al usado en la enfermedad de riesgo intermedio (CFM, DOX, CDDP, CBP y VP16) así como radioterapia al sitio de la recaída local, en todos los casos se recomienda intentar una 2a resección quirúrgica completa.

Los pacientes que inicialmente fueron tratados con quimioterapia de riesgo intermedio tienen una probabilidad supervivencia libre de recaída en primera remisión de 100% en estadio 3 siempre y cuando el N-myc sea normal y tengan Shimada favorable. Estadios 3 menores de 1 año de edad con solo un factor biológico desfavorable tienen 90% posibilidades de supervivencia.

Los estadios 3 mayores de 1 año de edad con un factor biológico desfavorable tienen 75% de probabilidades, desconociéndose cuál es la probabilidad de vida para todo este grupo en una segunda remisión.

Los pacientes que fueron tratados como riesgo intermedio al diagnóstico y están en primera recaída deben ser tratados con quimioterapia similar al grupo de alto riesgo con una fase de inducción con quimioterapia intensa, seguidos de una fase de consolidación con quimioterapia mieloablativa y rescate con trasplante de células madre hematopoyéticas así como una fase final que incluye el tratamiento de la enfermedad mínima residual con inmunoterapia a base de ácido 13-cis-retinoico. La radioterapia se reserva para los sitios locales de recaída y se debe intentar una segunda resección quirúrgica completa.

La falla para eliminar la EMR es el principal obstáculo para curar el neuroblastoma de alto riesgo. Arriba del 50% de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo tienen resultados deprimentes a pesar de una terapia con múltiples agentes y multimodal, incluyendo terapia mieloablativa seguido por trasplante autólogo de células madre. Hace una década la adición del ácido 13-cis-retinoico después del trasplante con células madre demostró un resultado significativamente mejor. Desafortunadamente más de la mitad de estos pacientes todavía experimentarán recaída y sucumbirán al tumor.

EFFECTOS TARDÍOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO

Desde hace varias décadas se ha reconocido que las tasas de supervivencia de algunos cánceres pediátricos han mejorado de manera importante. Debido a que los niños tienen el potencial de una larga vida productiva, esta mejora en la supervivencia ha llevado a los investigadores a considerar la morbilidad y mortalidad a largo plazo asociada con los tratamientos responsables del incremento en la supervivencia. Aproximadamente 1 de cada 640 individuos en los Estados Unidos entre 20 a 39 años es un sobreviviente del cáncer infantil. Para la mayoría de los niños con cáncer, la curación es lo más probable, de tal forma que la probabilidad global de supervivencia a 5 años ha cambiado del 30% en 1960 a un 70% en 1990.

Las tasas de supervivencia a largo plazo varían de acuerdo al tipo de cáncer y frecuentemente por características demográficas, como la edad, género, raza; y por características del tumor, como localización, extensión, morfología y alteraciones genéticas.

Los sobrevivientes están en mayor riesgo de desarrollar efectos adversos en distintos grados, incluyendo muerte temprana, segundas neoplasias, disfunción de órganos (ej., cardíaca, gonadal) disminución del crecimiento y desarrollo, disminución de la fertilidad, función intelectual deteriorada, dificultades en la obtención de empleos y seguros de atención médica y calidad de vida globalmente reducida.

La recurrencia del cáncer original parece ser la causa principal de muerte, contribuyendo con 67% de las muertes. Tasas de mortalidad significativamente altas se encontraron relacionadas al tratamiento, incluyendo segundos y subsecuentes cánceres y condiciones cardíacas y pulmonares.

El riesgo para obesidad fue mayor entre las mujeres diagnosticadas antes de los 4 años de edad y tratadas con dosis de radiación de 20 Gy (RR 3.81; IC 95%, 2.34-5.99; P<0.001) con un riesgo incrementado para enfermedad cardiovascular, por lo que es muy importante que todos los profesionales al cuidado de la salud reconozcan este riesgo y desarrollen estrategias para el control del peso entre esta población altamente susceptible.

El conocimiento de los efectos tardíos asociados con el cáncer en niños y adolescentes continúa incrementándose. Sin embargo, mucha de la información disponible es sobre resultados entre la primera década después del tratamiento con una falta de datos acerca de los resultados a largo plazo y de aquellos que ocurren después de la tercera década de la vida, por lo que es crucial que nosotros mejoremos nuestro conocimiento acerca del impacto a largo plazo de la terapia del cáncer y así poder ofrecer estrategias efectivas de intervención para prevenir o minimizar el impacto de los efectos adversos tardíos.

EFFECTOS TARDÍOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO

La tasa de incidencia estandarizada para segundas neoplasias es de 6.38 (IC 95%, 5.69-7.13) y fue mayormente observada para tumores óseos y cáncer de mama. Un riesgo 10 veces mayor fue también observado para cánceres subsecuentes de sistema nervioso central y tiroides. Los factores de riesgo independientes para segundas neoplasias (ajustado para exposición a la radiación) incluye al género femenino, cáncer diagnosticado en edades tempranas, diagnóstico original de linfoma de Hodgkin o sarcoma de tejidos blandos y exposición a agentes alquilantes.

En neuroblastoma el uso extenso de agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa-II resultan en una prevalencia más alta de esterilidad así como de segundas neoplasias, particularmente síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas no linfoblásticas, sin embargo este problema tardío puede ser particularmente dependiente del régimen de tratamiento. Un número diverso de segundas neoplasias se ha reportado en los pacientes con neuroblastoma secundarias al tratamiento tales como, cáncer de tiroides, feocromocitoma, tumores cerebrales, leucemia aguda, osteosarcoma, cáncer de mama y carcinoma de células renales. Ninguno de estos cánceres ha ocurrido con una frecuencia suficiente para indicar una relación específica entre neuroblastoma y alguna otra neoplasia, por lo que los pacientes con neuroblastoma no parecen tener un riesgo aumentado para desarrollar segundos cánceres específicos comparado al riesgo asociado que tienen ciertos agentes quimioterapéuticos o radioterapia.

Los pacientes con neuroblastoma de bajo riesgo son en los que menos se verán complicaciones relacionadas al tratamiento. Los pacientes de riesgo intermedio que son sometidos a cirugía y dosis moderadas de quimioterapia podrán presentar alguna toxicidad relacionada con el tratamiento. Los pacientes de alto riesgo son en los que es más probable encontrar efectos secundarios asociados al tratamiento ya que reciben dosis intensas de quimioterapia (daño renal, ototoxicidad, disfunción ventricular izquierda y esterilidad) así como radioterapia.

La incidencia acumulada de segundas neoplasias a 20 años del diagnóstico del cáncer original es de 1.9% para neuroblastoma. Estos datos demuestran que no es esperado para la mayoría de los sobrevivientes experimentar una segunda neoplasia en las primeras dos décadas después del cáncer original.

El riesgo de aborto parece ser más alto entre las mujeres cuyos ovarios se encontraron dentro del campo de radiación (RR_1.86, P_0.14) o cerca de este (RR_1.64, P_0.06) y el peso bajo al nacer se asoció con irradiación pélvica (RR_1.84, P_0.03).

El déficit intelectual es más comúnmente visto en los niños con leucemia aguda o tumores de SNC que recibieron radiación craneal y/o quimioterapia intratecal por lo que es recomendable dar una información completa y adecuada a los pacientes que recibieron alguna de estas modalidades.

En cuanto a la información recibida, los sobrevivientes de tumores de sistema nervioso central (SNC) y neuroblastoma tuvieron una probabilidad significativamente menor de conocer su diagnóstico de cáncer y en general una alta proporción (91%) de adultos sobrevivientes de cáncer infantil saben qué tipo de cáncer tuvieron existiendo un déficit importante de conocimiento dentro de los sobrevivientes a largo plazo, situación que debe ser primordial para el médico que realiza el seguimiento de estos pacientes sobretodo haciendo énfasis en los riesgos de salud potenciales a largo plazo asociados al tratamiento.

TABLA 1. Clasificación Internacional de Patología para el Neuroblastoma

INPC	INPC	Shimada	Grupo pronóstico
Neuroblastoma	Estroma Schwanniano pobre	Pobre en estroma	
Favorable		Favorable	Favorable
< 1.5 años	Tumor pobremente diferenciado o en diferenciación y MKI bajo o intermedio		
1.5 – 5.0 años	Tumor en diferenciación y bajo MKI		
Desfavorable		Desfavorable	Desfavorable
< 1.5 años	Tumor indiferenciado (a)		
1.5 – 5.0 años	Tumor con alto MKI Tumor indiferenciado o pobremente diferenciado		
5 años	MKI intermedio o alto Todos los tumores		
Ganglioneuroblastoma nodular	Compuesto de estroma Schwanniano rico/estroma-dominante con pobre estroma	Nodular rico en estroma (desfavorable)	Desfavorable
Ganglioneuroblastoma intermixto	Rico en estroma Schwanniano	Rico en estroma intermixto (favorable)	Favorable
Ganglioneuroma	Estroma schwanniano dominante		
En maduración		Bien diferenciado (favorable)	Favorable (b)

TABLA 2. Grupos de Riesgo Asignados por el Children's Oncology Group

INSS Estadio	Edad	MYCN	Clasificación INPC	Índice de DNA*	Grupo de Riesgo
1	0-21 a	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Bajo
2A/2B ^c	<365 d	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Bajo
	≥365 d-21 a	No amplificado	Cualquier	-	Bajo
	≥365 d-21 a	Amplificado	Favorable	-	Bajo
	≥365 d-21 a	Amplificado	Desfavorable	-	Alto
3 ^d	<365 d	No amplificado	Cualquier	Cualquier	Intermedio
	<365 d	Amplificado	Cualquier	Cualquier	Alto
	≥365 d-21 a	No amplificado	Favorable	-	Intermedio
	≥365 d-21 a	No amplificado	Desfavorable	-	Alto
	≥365 d-21 a	Amplificado	Cualquier	-	Alto
4 ^d	<548 d [13-15]	No amplificado	Cualquier	Cualquier	Intermedio
	<365 d	Amplificado	Cualquier	Cualquier	Alto
	≥548 d-21 a	Cualquier	Cualquier	-	Alto
4S ^e	<365 d	No amplificado	Favorable	>1	Bajo
	<365 d	No amplificado	Cualquier	=1	Intermedio
	<365 d	No amplificado	Desfavorable	Cualquier	Intermedio
	<365 d	Amplificado	Cualquier	Cualquier	Alto

TABLA 3. Sistema Internacional de Estadificación del Neuroblastoma

Estadio	Descripción
1	Tumor localizado completamente resecado, con o sin enfermedad microscópica residual, ganglios ipsilaterales representativos negativos para tumor microscópicamente (los ganglios adheridos a y los removidos con el tumor primario pueden ser positivos).
2 A	Tumor localizado con resección gruesa incompleta; ganglios representativos ipsilaterales no adheridos son negativos para tumor microscópicamente.
2 B	Tumor localizado con o sin resección gruesa completa, con ganglios ipsilaterales no adheridos positivos para tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.
3	Tumor unilateral no resecado infiltrando a través de la línea media (a), con o sin ganglios regionales comprometidos por el tumor, o tumor unilateral localizado con ganglios regionales contralaterales comprometidos por el tumor, o tumor de la línea media con extensión bilateral por infiltración (no resecable) o por ganglios comprometidos por el tumor.
4	Algún tumor primario con diseminación a ganglios distantes, hueso, médula ósea, hígado, piel u otros órganos (excepto los definidos para el estadio 4S).
4S	Tumor primario localizado (como se define para estadios 1, 2A, o 2B), con diseminación limitada a piel, hígado, o médula ósea (b) [(limitado a niños < 1 año de edad)].

Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico

Algoritmo 1. Diagnóstico y tratamiento de neuroblastoma (NBL) en el paciente pediátrico

