

I/471/05

Trabajo de Investigación:
Evaluación sobre la supervivencia de los pacientes pediátricos con
NEUROBLASTOMA en los últimos 12 años en el Instituto Nacional de
Cancerología

Por:
Dr. Hernán Darío Vásquez López
Especialista en entrenamiento Oncología Pediátrica

Asesores Temáticos:
Dr. Amaranto Suárez Mattos (Autor Intelectual)
Dr. Néstor Mauricio Mesa Rincón

Instituto Nacional de Cancerología
Clínica de Oncología Pediátrica
Bogotá D.C.-Colombia
Enero-2005

INDICE

1. Objetivos
 - A. General
 - B. Específicos
2. Planteamiento del problema
3. Marco teórico
4. Metodología
 - A. Variables
 - B. Tipo de muestra
 - C. Población
 - D. Muestra
 - E. Criterios de inclusión
 - F. Criterios de exclusión
 - G. Instrumentos y métodos
 - H. Aspectos éticos
 - I. Análisis de factibilidad
 - J. Resultados
 - K. Discusión
 - L. Bibliografía
 - M. Anexos

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar los resultados logrados con el tratamiento aplicado a los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, menores de 18 años de edad, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología desde enero de 1994 a diciembre del 2003.

Objetivos Específicos

1. Identificar las características clínicas de los niños con diagnóstico de neuroblastoma tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.
2. Calcular la supervivencia global y libre de recaída de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma.
3. Documentar los efectos tóxicos agudos y tardíos relacionados con la quimioterapia en los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma en el Instituto Nacional de Cancerología.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El neuroblastoma es un tumor neuroblástico que hace parte del grupo de neoplasias del sistema nervioso simpático; se incluyen en este: el ganglioneuroblastoma y el ganglioneuroma; variedad bien diferenciada y benigna. Se origina de las células simpáticas pluripotenciales primitivas que derivan de la cresta neural que durante la embriogénesis migran y se diferencian para formar los tejidos del sistema nervioso simpático, incluidos los ganglios simpáticos raquídeos y las células cromafines de las glándulas suprarrenales. Se desconoce las causas del neuroblastoma. Diversos estudios indican que factores ambientales como la exposición prenatal a hidantoína, fenobarbital o alcohol; la exposición materna a diuréticos y la exposición ocupacional de los padres a campos electromagnéticos pueden aumentar el riesgo a neuroblastoma en la descendencia; la mayor parte de estos estudios no se ha confirmado.

Estos tumores evolucionan a partir de estas células simpáticas postganglionares y muestran tipos de diferenciación espontánea e inducida que simulan al tejido neuronal. En consecuencia se ha considerado que la patogenia del fenotipo maligno puede deberse en parte, a una reacción subóptima a las señales que regulan la diferenciación.

El neuroblastoma es una de las varias neoplasias “de célula redonda pequeña y azul” de la niñez y debe diferenciarse de otros tumores como el sarcoma de Ewing, linfoma no Hodgkin, los tumores neuroectodérmicos primitivos y el rhabdomyosarcoma.

Es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia; aproximadamente entre del 6 al 10 % de las neoplasias malignas en pediatría corresponden al neuroblastoma. Se presenta en cualquier sitio del sistema nervioso simpático, con inclusión del cerebro, cuello, mediastino, pelvis, ganglios simpáticos para-aórticos y glandula suprarrenal.

La prevalencia estimada para Estados Unidos es aproximadamente de un caso por 8000 a 10000 nacidos vivos, con una frecuencia de más o menos 10.5 casos por millón en niños blancos y de 9 casos por millón en niños negros menores de 15 años. La relación sexo masculino a sexo femenino es de 1.3:1. El 80 % de los casos se presenta en menores de 5 años; el 15 % entre los 5 y los 9 años de edad; el 5 % se observa en los de 10 años y más.

En la revisión de dos décadas (1980 a 1999) realizada el Instituto Nacional de Cancerología, los tumores neuroblásticos se observaron en 94 casos de las 3641 historias clínicas revisadas (el 2,6 %); se encontró mayor predominio en el sexo masculino con 52 casos (59.1 %) contra 40.9 % del sexo femenino entre los 88 casos con neuroblastoma. El 73.9 % de los pacientes (65 pacientes) fueron menores de 4 años y sólo se observó el 6.8 % por encima de los 10 años de edad.

Desconocemos el comportamiento clínico de los pacientes tratados en la institución y los resultados en términos de supervivencia, recaídas y mortalidad de nuestros pacientes, por lo que consideramos que es importante el análisis de los casos tratados, lo cual permitirá, en el futuro, poder generar preguntas de investigación y cambios en la estrategia de tratamiento de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma.

MARCO TEORICO

Los tumores neuroblásticos incluyen el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y el ganglioneuroma; se derivan de células de cresta neural que se hallan en los ganglios simpáticos, la medula adrenal, y otros sitios. Las variaciones en la localización de los tumores y los grados de diferenciación histopatológica muestran una diversidad de comportamientos biológicos y clínicos. La mayoría de los casos se diagnostica durante la niñez (1,3).

La etiología del neuroblastoma es desconocida, al parecer existe cierto grado de relación con factores ambientales y con la ocupación de los padres; sin embargo, no se ha demostrado ningún valor relacionado con estos.

No es frecuente encontrar anomalías cromosómicas en el neuroblastoma. La región cromosómica 1p36 es un sitio frecuente de delección somática de las células del neuroblastoma. Se han identificado desbalances constitucionales en las traslocaciones que involucran el 1p. La falta de patrones consistentes indica que muchos de estos pueden ocurrir por coincidencia más que por causalidad.

La asociación entre neuroblastoma y anomalías congénitas es poco común (1,2). Las células neuroblásticas se originan de los neuroblastos simpáticos post ganglionares; estas células presentan comportamientos de diferenciación neuronal. Los neuroblastomas pueden mostrar una diferenciación inducida o espontánea a ganglioneuroblastomas o ganglioneuroma. La transformación maligna de estas células puede deberse a la falla en la respuesta a las señales normales que involucran la diferenciación morfológica (3).

El análisis por citometría de flujo del contenido de DNA permite medir el contenido total de las células de DNA (índice de DNA = DI). Los pacientes con tumores que tienen

contenido DNA hiperdiploide (DI mayor que 1) tienden a tener estados de la enfermedad más bajas y a responder a la terapia inicial mientras que aquellos tumores que contienen un DNA diploide (DI = 1), tienden a desarrollar estados más avanzados de la enfermedad y no responden al tratamiento.

Los neuroblastomas se caracterizan citogenéticamente a través de las deleciones 1p, 11q y del desbalance en la ganancia del 17q. Las primeras anomalías representan la pérdida de genes controladores de tumor en estos sitios, mientras que la deleción del 17q puede significar una ganancia en las funciones de un gen o de los genes. Los dmins (double minutos) extracromosómicos y los HSR (región de tinción homogénea) integrados cromosómicamente son manifestaciones citogenéticas de la amplificación de genes, pero la presencia de estos hallazgos no indica el gen que va a ser amplificado. En el caso de los neuroblastomas, la región amplificada casi siempre se origina del brazo distal corto del cromosoma 2 y contiene el proto-oncogen NMYC responsable de la agresividad de los neuroblastomas con amplificación en el 2p 24.1 pero el gen DDX1 puede contribuir al alto carácter maligno de algunos tumores amplificados NMYC (1, 2, 3).

Varios investigadores han intentado realizar una clasificación de los neuroblastomas basándose en aspectos histopatológicos. La clasificación más usada es la de Shimada y colaboradores. Tiene en cuenta los siguientes factores: la presencia o ausencia del estroma de Schwannian, el grado de diferenciación y el MKI (índice de mitosis-cariorrexis). Para simplificar el sistema de Shimada y poder mantener la capacidad de predicción de los aspectos histopatológicos, Joshi y sus colegas realizaron una clasificación que tuvo en cuenta la presencia de calcificaciones y una baja tasa mitótica (menor o igual a 10 mitosis por 10 campos de alto poder) que predecía un resultado favorable independiente

del estado o la edad. Posteriormente Shimada, Joshi y otros patólogos desarrollaron un sistema de clasificación conocido como Clasificación Patológica Internacional del Neuroblastoma que combina los mejores aspectos de los dos sistemas. Esta clasificación se basa principalmente en el sistema Shimada(3).

La ubicación de tumores primarios al momento del diagnóstico varía y cambia con la edad de presentación ya que el neuroblastoma puede originarse en cualquier sitio a lo largo del sistema nervioso simpático. La mayoría de los tumores primarios ocurren en el abdomen (65%), aunque la incidencia de tumores adrenales es un poco más alta en niños (40%) comparado con los lactantes (25%). Los lactantes también tienen más tumores primarios cervicales y torácicos. En el 1% de los pacientes no se pudo encontrar tumor primario.

La mayoría de los niños a quienes se les diagnosticó neuroblastoma tienen un promedio de edad de 5 años; y es poco usual diagnosticarlo después de los 10 años. Se ha encontrado en el 35% de los pacientes con tumores localizados, metástasis a nódulos linfáticos regionales; esto se considera como enfermedad diseminada. La diseminación hematogena ocurre frecuentemente a la médula ósea, huesos, hígado y piel. Es rara la extensión a pulmones o al parénquima cerebral y se considera como una manifestación de recaída o de la fase terminal de la enfermedad (2).

Los signos y síntomas del neuroblastoma reflejan la localización de enfermedades regional o de la metastásica. En la enfermedad abdominal se presenta distensión, y algunas veces signos de obstrucción. Se observa una masa abdominal fija y dura. Pueden ocurrir síntomas como dolor en la vejiga e intestinos por compresión. Los tumores abdominales metastásicos o primarios pueden provocar compresión del drenaje linfático y venoso en las extremidades inferiores, conduciendo a un desarrollo de edema escrotal y en las extremidades inferiores.

La hipertensión, taquicardia, la rubicundez y la sudoración son síntomas poco comunes, ya que la epinefrina raramente se libera en los neuroblastomas. Los tumores torácicos primarios se diagnostican cuando se toman radiografías de tórax para evaluar el trauma o una enfermedad infecciosa en los pacientes. Masas torácicas y cervicales altas, pueden relacionarse con el síndrome de Horner, con anhidrosis, miosis y ptosis unilateral. Los tumores torácicos de gran tamaño se relacionan con la obstrucción mecánica que puede resultar en un síndrome de vena cava superior. Los tumores paraespinales en las regiones pélvicas, abdominales y torácicas, pueden extenderse a los cuerpos vertebrados y provocar síntomas que se relacionan con la compresión de raíces nerviosas.

Entre los síntomas del neuroblastoma metastásico, se encuentran la equimosis periorbitaria y proptosis, el dolor óseo, síntomas de falla medular como anemia, sangrado o infecciones. En lactantes con tumores Etapa 4 S se observa la afectación de la piel con aparición de nódulos subcutáneos (1).

Los neuroblastomas generalmente se originan en la medula adrenal o a lo largo de la cadena simpática. Para confirmar este diagnóstico, usualmente se requiere de evidencia histológica que demuestre los orígenes neuronales o la diferenciación a través del microscopio o por la inmunohistología. De manera alternativa ya que la medula ósea esta involucrada con mucha frecuencia, a algunos pacientes se les puede diagnosticar un neuroblastoma basado en la presencia de células de tumores compatibles que involucran a la medula ósea junto con el incremento de catecolaminas urinarias.

Al emplear técnicas sensibles podemos detectar incrementos en los metabolitos urinarios del 90 al 95% de los pacientes con neuroblastoma. Esto permite confirmar el diagnóstico

del neuroblastoma y sirve durante el seguimiento de la enfermedad en aquellos pacientes cuyos tumores son secretores.

Los criterios diagnósticos para el neuroblastoma se establecen así:

- Si el material de patología proviene de un tejido del tumor por medio de a microscopía de luz, con o sin microscopía de electrones inmunohistológica, o el incremento en las catecolaminas urinarios o metabolitos.
- El aspirado o la biopsia de la medula ósea contiene células de tumor (grupos de células inmunocitológicamente positivas o del sincitio)
- Se excluye del diagnóstico si la histología es equivocada y las anormalidades del cariotipo presentes en las células del tumor son características de otros tumores (3).

Se deben medir al menos dos catecolaminas y metabolitos como VMA (ácido vanililmandélico) y HVA (ácido homovanílico) urinarios o dopamina y norepinefrina (asumiendo los controles apropiados y la estandarización). Los niveles deben ser mayores de 3.0 SD (desviación estandar) por encima de la edad promedio para considerarse aumentados. La medición de catecolaminas y metabolitos a través de técnicas de sensibilidad como la cromatografía líquida de alta presión, cromatografía de gas junto con la espectroscopia de masa o las pruebas de inmunoabsorción unidas al enzima evita los falsos positivos algunas veces encontrados en orina concentrada y con ciertos componentes de dietas.

La caracterización biológica de las células neuroblásticas es muy importante en el diagnóstico y pronóstico, por lo que se debe conocer la histopatología, numero de copia de gen NMYC y el DI. Para realizar estudios biológicos necesarios es importante el obtener un tejido del tumor como parte inicial del diagnóstico.

Las pruebas recomendadas para realizar el diagnóstico incluyen los rayos X, la gammagrafía ósea, la TAC y la RM. La especificidad y sensibilidad de la medición MIBG (metayodobencilguanidina) en la evaluación ósea y de tejidos blandos la ha convertido en un método para la evaluación del tumor primario y la enfermedad focal metastásica. Se recomienda dos aspirados de médula ósea y dos biopsias es decir un aspirado y una biopsia en cada cresta iliaca; esta claro que el obtener más muestras incrementa la probabilidad de detección del neuroblastoma pero la relevancia clínica de la participación de la médula ósea junto con estudios adicionales es incierta. Se requiere un solo estudio positivo para documentar el compromiso de la médula ósea, pero se requiere los cuatro estudios si el hallazgo es negativo (3).

Antiguamente se utilizaban dos sistemas para describir los estados de los neuroblastomas. El primer sistema denominado Evans, empleado por CCG y un segundo sistema empleado por El Hospital de Investigación Infantil de San Judas y el POG. En general el sistema por estados proporciona resultados que se pueden distinguir entre estados bajos (bajo riesgo), con buen pronóstico, de estados altas (alto riesgo) con un pobre pronóstico. Algunas diferencias entre los sistemas por estados son poco sustanciales y se aplican en pacientes con estados intermedios. Por esta razón los resultados de un grupo no pueden ser comparados fácilmente con los de otros. Por consiguiente, los representantes de grupos de cooperación de distintos países se reunieron en 1987 y en 1991 para formular y definir el INSS (International Neuroblastoma Staging System) con el fin de conducir a una uniformidad en los estados de acuerdo a los ensayos clínicos y a los estudios biológicos (3,4,17).

El estado 1 se refiere a un tumor localizado que puede ser quirúrgicamente resecado. Se

permite la existencia de tumor residual microscópico en los márgenes. El estado 2 representa tumores localizados con enfermedad residual microscópica (2A) o tumores localizados con presencia de nódulos linfáticos ipsilaterales independientemente de la resecabilidad (2B). El estado 3 muestra la invasión tumoral cruzando la línea media, bien sea de manera directa o a través del nódulo linfático. La mayoría de los tumores de la estado 3 se originan en el abdomen ya que los tumores cruzan la línea media por infiltración contigua o a través del nódulo, esto es menos común que en el tórax. Se definen como estado 4 a los pacientes con enfermedad diseminada involucran a los nódulos linfáticos distantes, hueso, médula ósea, hígado u otros órganos. Existe evidencia según la cual los pacientes en estado 4 con participación de la médula ósea, el hígado, el nódulo linfático, especialmente pacientes menores de dos años responden mejor a aquellos en estado 4 que involucran la cortical del hueso (19). El estado 4 S se ha estudiado como una etapa distinta que se basa en el resultado favorable que experimentan en su mayoría los pacientes debido a una evidencia biológica reciente que distingue a estos de lactantes con el estado 4 convencional. Los 4 S son hiperdiploides (DI) y menos del 10 % tienen amplificaciones NMYC en contraste con los tumores de lactantes estado 4 en los cuales el DI es de carácter diploide y el NMYC está amplificado en casi una tercera parte.

En cuanto al establecimiento del riesgo en pacientes con neuroblastomas se ha avanzado sustancialmente basándose en el análisis de variables clínicas y biológicas. Existen al respecto una lista de marcadores pronósticos que deben ser analizados en el momento del diagnóstico para así formular una mejor y adecuada terapia. Las variables predictivas pronosticas más importantes en este orden son: la edad del paciente y el estado de la enfermedad del paciente al momento del diagnóstico (7,8). Estas variables han probado ser

útiles ya que ayudan a establecer un esquema de trabajo para controlar cualquier riesgo. Se ha considerado importante el sitio del tumor: por ejemplo los tumores adrenales se asocian con un comportamiento más agresivo de la enfermedad. Además en el subgrupo del paciente que presenta la enfermedad metastásica, el compromiso de la cortical del hueso parece estar más asociada con la amplificación NMYC y con una probabilidad de supervivencia muy pobre (8).

Varias variables biológicas (patología, marcadores séricos, rasgos genéticos) parecen tener importancia pronóstica en los pacientes con neuroblastoma. La reciente clasificación histopatológica elaborada por International Neuroblastoma Pathology Classification, basada Shimada parece convertirse en el nuevo sistema estándar. Dentro de los marcadores séricos más importantes se incluyen: la ferritina, NSE (enolasa neuronal específica) y la LDH (deshidrogenada láctica); y dentro los rasgos genéticos del tumor propuestos como marcadores pronósticos importante se encuentran: el DI de la célula tumoral y el número de copias del gen NMYC

Los diferentes tipos de tratamiento empleados en el manejo del neuroblastoma incluyen: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

La cirugía juega un papel importante en el neuroblastoma tanto para el diagnóstico como en el tratamiento (9). La meta de los procedimientos quirúrgicos se encamina a: establecer el diagnóstico, suministrar tejidos para estudios biológicos, establecer el estadiage del tumor quirúrgicamente e intentar extirpar el tumor sin lesionar estructuras vitales. Al realizar la cirugía de segunda intención se determina la respuesta a la terapia y se remueve la enfermedad residual cuando es posible. La importancia de la resección total del de la masa en el manejo de la diseminación del neuroblastoma parece ser controversial. Haase y

colaborados notaron mejorías en la supervivencia libre de enfermedad en 39 niños en quienes se les realizó una resección completa en contraste con 23 niños en quienes la resección fue parcial (10). Chamberlain y sus colegas hallaron tasas superiores de supervivencia a los 3 años (40% vs 15%) en pacientes que se les practicó una resección completa en contra de una resección quirúrgica parcial (11). Nakagawara y sus colegas observaron que el grado de resección quirúrgica del tumor primario estaba directamente relacionado con el mejoramiento en la supervivencia en pacientes con estados III y IV de Evans y en tumores con NMYC amplificado pero no en tumores con número normal de copias NMYC (12).

Las complicaciones quirúrgicas en la cirugía de neuroblastomas están entre el 5% a 25% (13). La incidencia es alta cuando se realizan resecciones forzosas de tumores abdominales en el momento del diagnóstico. Las complicaciones más comunes incluyen: nefrectomía, hemorragia, invaginaciones, lesiones de los vasos renales con la subsiguiente falla renal y déficit neurológicos como el síndrome de Horner. Las complicaciones son generalmente escasas en las cirugías de segunda intención posteriores al tratamiento con antineoplásicos que reducen el tamaño tumoral.

El neuroblastoma es considerado como un tumor radiosensible. Se aceptan dosis tumorocidas de radiación ionizada de 15 a 30 Gy que dependen de la edad del paciente, el volumen del tumor y su localización. El fraccionamiento de la dosis varía de 150 a 400 cGy dependiendo del volumen del tumor (3). Su uso se ha reservado para el manejo de residuos tumorales, en tumores no resecables y la enfermedad diseminada.

Se ha cuestionado el papel de la radioterapia en pacientes con enfermedad locoregional. En un estudio randomizado en niños con metástasis del nódulo linfático regional (INSS

estados 2 b y 3), Castleberry y sus colaboradores reportaron inicialmente tasas de RC (remisión completa) superiores (76% vs 46% $p = .013$), SLE (supervivencia libre de evento) (59% vs 32% $p = .009$) y supervivencia global (73% vs 41% $p = .008$) en pacientes que reciben baja dosis del ciclofosfamida/doxorubicina combinadas con radiación local (24 a 30 Gy) comparada con la sola quimioterapia (3). Strother y sus colegas reportaron un estudio del POG en el cual los tumores estados 2B/3 de INSS se trataron con altas dosis de cisplatino y etopósido alternados con bajas dosis de ciclofosfamida más doxorubicina. Se aplicó radiación sólo si no se lograba un RC después de quince semanas de tratamiento más una segunda cirugía (de segunda intención). Dieciséis de 21 pacientes con tumores sin NMYC amplificado permanecieron libres de enfermedad, muchos de ellos sin radioterapia, comparados con el 1 de 11 pacientes con tumores que tienen NMYC amplificado (14).

Se recomienda la radioterapia en neonatos con estado 4S del INSS de neuroblastoma que desarrollan distress respiratorio secundario a la hepatomegalia y aquellos en quienes el tratamiento con quimioterapia es ineficiente. Dosis efectivas van de 3 a 6s Gy en una o varias fracciones, sin embargo teniendo en cuenta los efectos adversos a largo plazo, la quimioterapia debe ser el procedimiento inicial en estos pacientes. La radiación corporal total representa otro uso potencial de radiación en pacientes con neuroblastoma. Se han usado dosis de 7.5 a 12 Gy en tres o cuatro fracciones como parte de los muchos requerimientos de TAMO (trasplante autólogo de medula ósea) o trasplante de células progenitoras. Los beneficios de altas dosis de quimioterapia ablativa antes de TAMO no se han establecido. La radiación o la radiación en conjunto con la laminectomía han sido empleadas para reducir la compresión medular. La dosis de radiación varía de 7.5 a 30.0

Gy. Esto se ha asociado con incidencia significativa de daño óseo vertebral que puede conducir a escoliosis. (3).

La radioterapia también se ha utilizado para tratar enfermedades metastásicas al diagnóstico o para el manejo paliativo del dolor en enfermedades terminales; en fracciones diarias de un total de dosis de 4 a 32 Gy lo que permite desaparición de los síntomas y un control prolongado de la enfermedad local (15).

La quimioterapia es la modalidad de tratamiento para los pacientes con neuroblastomas que tienen un riesgo intermedio o alto. Los estudios han permitido identificar drogas efectivas que ayudan a la inducción de la quimioterapia. La información ha establecido el papel que ejecutan agentes alquilantes y análogos del platino en la enfermedad. La ciclofosfamida, el cisplatino, la doxorubicina y la epipodofilotoxinas han producido promedios de RC (remisión completa) y RP (remisión parcial) que varían de un 34 a un 45% en pacientes con enfermedad refractaria. Tales medicamentos son la piedra angular de los protocolos de manejo de quimioterapia para el neuroblastoma (3).

Se ha tenido como hipótesis que el comportamiento clínico del neuroblastoma puede predecirse basándose en un conjunto de variables pronósticas. En la oncología pediátrica normalmente se clasifican a los pacientes en grupos de riesgos basándose en factores pronósticos bien definidos. El sistema de estratificación de riesgo COG (Grupo de Oncología Pediátrica) se basa en las experiencias del POG y CCG (13,16). Este sistema analiza los factores clínicos de la edad del paciente al diagnóstico y la etapa INSS y los factores biológico de la histopatología del tumor, DI y la amplificación NMYC para asignar a los pacientes tres diferentes clasificaciones (bajo, intermedio y alto). Se incluyen en el grupo con enfermedad de bajo riesgo todos los pacientes en estado I del INSS,

pacientes en estado 2 excepto aquellos pacientes mayores de un año con tumores con amplificación del NMYC y una patología Shimada no favorable. Se incluyen también niños con enfermedad 4S con tumores hiperdiploides Shimada favorable y NMYC no amplificado.

El tratamiento para el riesgo bajo consiste en cirugía y remoción del tumor primario. La resección completa es innecesaria cuando el neuroblastoma es único, localizado y con rasgos biológicos favorables. Los pacientes con estados 1 del INSS pueden tener una supervivencia libre de recaída mayor al 90 % independiente de la edad. Pérez y colaboradores reportaron un 93% de SLE para 141 pacientes con estado I Evans. Seis de las 10 enfermedades recurrentes ocurrieron en sitios distantes, pero dos de ellas ocurrieron con paciente NYCN amplificado. La tasa supervivencia global (SG) para este cohorte de pacientes fue de un 99% (18). Lo anterior sugiere que el tratamiento con la sola cirugía es efectiva en la terapia inicial en estos neuroblastomas en estados 1 del INSS.

La cirugía como único tratamiento de elección es la opción para la mayoría de los pacientes en estados 2 del INSS. Varias instituciones y grupos cooperativos han reportado resultados solamente cuando se han tratado con cirugía. En un reciente estudio prospectivo de la CCG, 233 pacientes etapa II Evans (56% INSS etapa II) con NMYC no amplificado fueron tratados con sólo cirugía. Aunque el promedio de cuatro años de supervivencia libre de evento (SLE) era del 81% la mayoría de los pacientes que experimentaron recaída de la enfermedad se salvaron, mientras que la tasa de cuatro años de SG fue de 98% (18).

Permanece en controversia como se debe manejar los casos raros de pacientes en estados 1 o 2 del INSS y con NMYC amplificado. Cohn y sus colaboradores reportaron que cinco

de seis pacientes con tumores estados 1 y 2 A del INSS con NMYC amplificado sobrevivieron sin evidencia de la enfermedad de 7 a 38 meses. No obstante Pérez y colaboradores demostraron que cuatro de los siete pacientes estados 1 y 2B del INSS, con NMYCN amplificado tuvieron una recaída metastásica en el periodo de 2 a 22 meses después de la cirugía. Tres de estos pacientes murieron por enfermedad progresiva (3).

La mayoría de los pacientes en estado 4S del INSS se clasifican también en la categoría de bajo riesgo. Análisis retrospectivo han mostrado promedios SG que varían del 57 % al 97 % en pacientes 4S; otros análisis prospectivos han confirmado estas observaciones mostraron probabilidades de SG de un 85 %. Se ha establecido que en algunos lactantes que tiene un único patrón de enfermedad tienen más alto riesgo de complicaciones con el tratamiento y con la rápida progresión de la enfermedad que pueden amenazar sus vidas. Existe además un grupo de pacientes con estados 4S con comportamientos biológicos no favorables como la amplificación NMYC que con frecuencia muestra el avance rápido del tumor o una eventual recaída similar a la etapa IV (19).

Actualmente se están estandarizando las indicaciones y los métodos de intervención en pacientes lactantes con estados 4S. Se sugiere el realizar una biopsia diagnóstico con el fin de evaluar los aspectos biológicos del tumor, pero la resección de tumor primario no ha mostrado influenciar los resultados. Se recomienda también la remoción del nódulo subcutáneo. Los pacientes que tengan condiciones biológicas óptimas deben ser observados con cuidado para detectar sintomatología que indique la expansión del tumor, especialmente en niños menores de 2 años. Si existen problemas respiratorios, se recomienda una quimioterapia moderadamente intensa, similar a la que se recomienda en los casos de riesgo intermedio (19). Se sugiere también que la terapia de radiación se

reserve a pacientes que avanzan a pesar de la quimioterapia. Si es necesario se recomienda una dosis mínima de 450 a 600 Gy en tres o cuatro fraccionamientos para detener el avance del tumor. También se debe considerar que los pacientes de estado 4S con condiciones biológicas desfavorables, sean clasificados en nivel intermedio para el tratamiento (diploide o patología Shimada desfavorable) o alto riesgo (amplificaciones NMYC).

Aunque los pacientes con neuroblastoma con manifestaciones de riesgo alto o intermedio puedan presentar extensión intraespinal y compresión medular, esta situación debe considerarse como de bajo riesgo. Por consiguiente las extensas laminectomías y la radiación espinal puede resultar en gran morbilidad a largo plazo. Los estudios no muestran un hecho positivo en la supervivencia o en los resultados neurológicos que sean ventajosos en cuanto a la decompresión neuroquirúrgica o la radioterapia. Hoover reportó anomalías severas y crónicas en 11 de 15 pacientes tratados inicialmente con laminectomía (20). Lo anterior nos indica que la quimioterapia se muestra como la modalidad inicial efectiva y segura para tratar los problemas de la invasión canal espinal con efectos menores en la morbilidad que los de la cirugía o la radioterapia.

El grupo con enfermedad de riesgo intermedio lo constituyen los pacientes estado 3 del INSS menores de 1 año con NMYC no amplificado, los pacientes estado 3 del INSS mayores de 1 año con NMYC no amplificado y patología de Shimada favorable, pacientes estado 4 con NMYCN no amplificado y pacientes en estado 4S con patología de Shimada no favorable, NMYC no amplificado y DI de 1. Este grupo de pacientes se define como estado 3 del INSS.

Marthay y sus colaboradores reportaron una experiencia del CCG con los pacientes con estado III de Evans (92 % de estos pacientes corresponden a estado 3 del INSS). De los 228 pacientes estado III Evans analizados prospectivamente y evaluados por riesgo según la edad, el estado de amplificación del NMYC, la patología de Shimada, y los niveles séricos de ferritina, 143 pudieron ser clasificados en el grupo de riesgo intermedio. Estos fueron tratados con dosis moderadamente intensas de quimioterapia, con ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino y etopósido y radiación local post cirugía para la enfermedad residual. Los pacientes estado III de Evans y NMYC normal, Shimada favorable y bajos niveles de ferritina tuvieron un SLE a los 4 años del 100%. Los con estados III de Evans y por lo menos un hallazgo biológico desfavorable tuvieron una SLE a los 4 años y promedios de SG del 90 % y del 93% respectivamente. En contraste, los pacientes en estado III de Evans, mayores de 1 año al diagnóstico con al menos un hallazgo biológico desfavorable tuvieron una SLE a los 4 años y promedios de SG del 65 % y del 75% respectivamente a pesar de mayores dosis de tratamiento (21).

El papel de la radioterapia en el neuroblastoma locoregional avanzado es todavía controversial. Castleberry y sus colaboradores mostraron que la adición de 24 a 30 Gy de radioterapia externa dirigida al lecho tumoral primario y a los nódulos linfáticos regionales seguida de quimioterapia moderadamente agresiva mejoraba las proporciones globales de recaída local y metastásica en niños con estados C del POG (estados 2B y 3 del INSS). El 46% de los 28 pacientes tratados con sólo quimioterapia alcanzaron una remisión completa y el 32 % estaban libres de enfermedad a los 2 años. En comparación, el 75% de los 29 niños tratados con quimioterapia más radioterapia lograron una remisión completa (RC), un 59% estaban libres de la enfermedad a los dos años (13). Benardi y sus

colaboradores no encontraron ventajas en la radioterapia en un estudio randomizado (quimioterapia con o sin radioterapia) en 29 pacientes sin metástasis con residuo tumoral y nódulos linfáticos positivos (estados 2 y 3 del INSS) seguidos de cirugía. La mayoría de grupos no recomiendan la radioterapia en riesgo intermedio excepto en los pacientes con enfermedad progresiva a pesar de haber recibido radioterapia y quimioterapia o en pacientes con tumores primarios no resecables y condiciones biológicas no favorables al final de la quimioterapia (3).

Los lactantes neuroblastoma metastásico con NMYC amplificado desarrollan un curso clínico muy maligno lo que los hace clasificarse en como con enfermedad de alto riesgo. Contrariamente aquellos con neuroblastoma que no tiene el NMYC amplificado tienen un curso menos agresivo y responden a la quimioterapia moderadamente intensiva.

Se considera entonces que los pacientes con riesgo intermedio deben recibir una quimioterapia moderadamente intensa evitando la cirugía y la radioterapia externa. El COG utiliza una combinación de quimioterapia que incluye: carboplatino, etopósido, ciclofosfamida, y doxorubicina logrando una SLE de más del 90% con mínima morbilidad en cuanto al tratamiento.

En la categoría con enfermedad de riesgo alto se encuentran los pacientes con estados 4 del INSS mayores de 1 año al diagnóstico, cualquier estado 3 del INSS con NMYC amplificado, pacientes estado 3 del INSS mayores de 1 año con Shimada desfavorable, pacientes estados 2 del INSS con NMYC amplificado y Shimada desfavorable y aquellos con estado 4S del INSS con un NMYC amplificado.

Los pacientes de este grupo han tenido posibilidades de supervivencia a largo plazo menores del 15% (22). Con los nuevos tratamientos que incluye: la quimioterapia intensiva en la inducción, una terapia mieloablativa de consolidación con rescate con células progenitoras y una terapia dirigida a la enfermedad mínima residual, los promedio de SG han mejorado. Si embargo las tasas de supervivencia son aun inaceptables.

El objetivo de la inducción consiste en la reducción máxima del volumen tumoral primario y de las metástasis. El neuroblastoma es muy sensible a la quimioterapia inicial, incluso en casos de NMYC amplificado. En particular la intensidad en la dosis de los compuestos de platino parece corresponder con los mejores resultados en el tratamiento de la enfermedad. Se desconoce la duración apropiada para la inducción pero se ha acordado que esta debe ser administrada lo más rápido posible antes de crear resistencia a las drogas. La eficacia de la inducción se evalúa por la tasa de respuesta, combinada con el RC y la remisión parcial (RP) después de una segunda cirugía. Aunque no se ha probado, existe evidencia según la cual la calidad de la remisión al final de la inducción esta asociada con una alta probabilidad de sobrevivir a largo plazo.

En un estudio multivariado realizado en 549 pacientes con neuroblastoma de alto riesgo en pacientes pertenecientes al Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry, Ladenstein y sus colegas demostraron que las lesiones corticales de hueso y el compromiso de la medula ósea eran los únicos factores pronósticos adversos. Los pacientes que lograron en la quimioterapia de inducción RC o una muy buena respuesta parcial (MBRP) tenían más opciones de cura (3).

En los regímenes de quimioterapia de inducción empleados por los grupos de estudio en los Estados Unidos se puede concluir que las respuestas a la quimioterapia inducida fue

mejor en todos los tipos de terapias que contenían en especial alta dosis de agentes de platino.

Kushner y sus colegas han reportado que de 24 casos 21 alcanzaron un RC o MBRP (muy buen respuesta parcial) empleando un régimen de inducción que incluía alta intensidad de dosis de ciclofosfamida, doxorubicina, y cisplatino, pero lo anterior podría significar un riesgo altísimo de presentar leucemia secundaria al tratamiento (23).

El objetivo de la terapia de consolidación es del de reforzar las respuestas logradas durante la terapia de inducción eliminando cualquier remanente del tumor empleando agentes citotóxicos mieloablativos y utilizando rescate con células progenitoras. Desde la primera publicación según la cual la terapia de consolidación empleando altas dosis de melfalan, han aparecido diversos estudios en la literatura.

Matthay y sus colegas reportaron recientemente los resultados de un estudio CCG de cinco años que evaluaba la hipótesis según la cual la consolidación con una quimioterapia mieloablativa seguida por el rescate de medula ósea autóloga purificada mejoraba la probabilidad de supervivencia en comparación con la quimioterapia de continuación. Es importante anotar que la terapia de continuación fue muy intensa pero no ablativa. Para este estudio clínico se tomaron en cuenta 539 pacientes; se apoyó en dos ensayos secuenciales randomizados (rescate de la medula autóloga y ácido 13-cis-retinoico). Un total de 379 pacientes se les asignó aleatoriamente el rescate de medula autóloga (n=189) o la quimioterapia de continuación (n =190). Un análisis experimental demostró un mejoramiento significativo de SLE a los tres años probablemente en pacientes asignados a la terapia mieloablativa. El trasplante autólogo mostró tener un gran impacto en la supervivencia del subgrupo de pacientes de muy alto riesgo como en los que han sido

diagnosticados con enfermedad metastásica con NMYC después de los dos años de edad (22).

La mayoría de los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo presentan metástasis en la medula ósea durante el diagnóstico. Debido a la expresión de los antígenos neurales específicos que normalmente no están presentes en la superficie de las células hematopoyéticas, es posible el detectar la contaminación submicroscópica de neuroblastoma de la medula ósea o en la sangre periférica empleando anticuerpos monoclonales. Estas células neuroblásticas pueden ser reducidas empleando la limpieza inmunomagnética purificada ex vivo. Al respecto no existen ensayos randomizados que ayuden a determinar el impacto de la limpieza de tumor ex vivo en pacientes con neuroblastoma con alto riesgo. No obstante se ha demostrado directamente que la contaminación con células neuroblásticas presentes en las muestras de medula autólogas contribuyeron a la recaída de la enfermedad en tres pacientes que recibieron infusiones de medula no purificada.

El objetivo de la terapia para la enfermedad mínima residual es el de erradicar cualquier célula residual del tumor usando agentes que no son típicamente citotóxicos y teóricamente activos que puedan luchar en contra de la quimioresistencia de la enfermedad residual.

A pesar de los avances en la terapia inducida, las tasas de respuesta y la eficacia de los procedimientos de consolidación mieloablativa, la mayoría de los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo experimentan recaídas. Se ha asumido que los residuos microscópicos de la enfermedad casi siempre están presentes después de la consolidación

mieloablativa. A lo anterior se suma que las líneas celulares derivadas de los responsables de la recaída son altamente quimioresistentes.

Existen varios agentes que pueden ser efectivos para eliminar los residuos. Los retinoides, compuestos que inducen a la diferenciación celular y a la disminución en la proliferación de células neuroblásticas *in vitro*. Recientemente se evaluó la eficacia del ácido 13 *cis*-retinóico en un estudio que empleó un diseño factorial seguido de randomización en la quimioterapia de continuación y en la mieloablativa. Se les suministró aleatoriamente a 130 pacientes, seis ciclos de 160 mg/m² diarios, dos veces a la semana durante dos semanas por mes sin ninguna otra terapia. El grupo de pacientes a quienes se les asignó la terapia postransplante con ácido 13 *cis*-retinóico mejoró su probabilidad de SLE (22).

Existe una estrategia alternativa que parece ser promisorio en cuanto a la reducción de residuos. Esta consiste en dirigir moléculas en contra de un antígeno celular específico del neuroblastoma. Anticuerpos humanos específicos murino quimérico, todos ellos anticuerpos de la superficie celular del gangliósido GD2, solos o con citoquinas, muestran ser activos en modelos preclínicos como también en la fase I y II.

Existen varios enfoques en cuanto al tratamiento de enfermedades recurrentes o casos de neuroblastomas refractarios. La capacidad de curar a pacientes que recaen en la enfermedad después del tratamiento es muy baja. Las alternativas son: nuevos agentes citotóxicos, el suministro de radionúclidos, retinoides y terapia inmunomediada.

El Topotecan, un inhibidor de la topoisomerasa I es un agente que en los estudios realizados en la fase II muestra no requerir dosis de intensificación para su eficacia. Este se ha evaluado sólo o en conjunto con la ciclofosfamida en ensayos intergrupales del POG y CCG. Los resultados hasta ahora son promisorios. Otros agentes quimioterapéuticos

incluyen el plaquitaxel, irinotecan y la rebecamicina. El etopósido oral se usó ampliamente como agente paliativo ya que es bien tolerado.

Existen varios enfoques para objetivizar el suministro de radiación a las células neuroblásticas. Estos enfoques incluyen la unión de radionúclidos con MIBG o con SS análogos o con anticuerpos anti GD2.

El tratamiento con ácido 13 cis-retinóico no demostró ser efectivo para reducir el volumen tumoral pero probó ser útil en la reducción de la enfermedad residual. Retinoides más recientes están como la fenretinida que parece inducir la apoptosis incluso en células neuroblásticas que son resistentes al ácido 13 cis-retinóico.

El neuroblastoma puede ser tratado con anticuerpos que actúen en contra del gangliosido GD2. Este anticuerpo puede tener efectos citotóxicos directos como también inducir a la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo.

VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Nivel operativo
Sexo	Agrupación a las personas por su fenotipo sexual.	Nominal.	1. Hombre 2. Mujer 9. No dato
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de la primera consulta.	Nominal.	1. Menores 1.5 años 2. Mayores de 1.5 años pero menores de 5 años 3. Mayores de 5 años 9. No dato
Localización	Ubicación del tumor primario por sitios anatómicos.	Nominal.	1. Cuello. 2. Orbita. 3. Tórax. 4. Abdomen. 5. Pelvis. 6. Sin primario conocido. 9. No dato.
Estado pretratamiento	Extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico de acuerdo al sistema internacional de clasificación de neuroblastoma (INSS)	Nominal.	1. Estado 1 INSS 2. Estado 2 INSS 3. Estado 3 INSS 4. Estado 4 INSS 5. Estado 4 S INSS 9. No dato
Histología	Clasificación histopatológica de acuerdo a la Clasificación de Shimada	Nominal.	1. Histología favorable (HF) 2. Histología desfavorable (HD) 9. No dato
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a la fecha de la primera consulta	Numérica continúa.	Meses.
Manifestaciones Clínicas	Signos y síntomas presentados por el paciente y consignados en la historia clínica en el momento de el ingreso	Nominal.	1. Masa abdominal 2. Vómitos 3. Dolor abdominal. 4. Diarrea 5. Tos. 6. Disnea 7. Compromiso de esfínteres 8. Paresia.

			<ul style="list-style-type: none"> 9. No dato. 10. Hipertensión. 11. Taquicardia. 12. Signo de Mapache. 13. Exoftalmos. 14. Parálisis craneales. pares 15. Cojera. 16. Dolor óseo. 17. Nódulos subcutáneos. 18. Ataxia. 19. Nistagmo. 20. Mioclonias. 21. Paraplejia
Evento	La documentación de recaída, progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> 1. Progresión 2. Recaída 3. Muerte 4. No evento
Recaída	Presencia de células tumorales documentada por biopsia en un sitio corporal después de haber terminado sin evidencia de enfermedad.	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> 1. Local. 2. Ganglios. 3. Medula ósea. 4. Huesos. 5. Hígado. 6. Piel. 7. Cerebro. 8. Pulmón. 9. No dato
Muerte	Cese de las funciones vitales o fallecimiento del paciente	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> 1. Si. 2. No. 3. No dato
Supervivencia libre de evento	Tiempo transcurrido desde la fecha del ingreso hasta la fecha del primer evento o último control en los pacientes que no presenten un evento.	Razón.	Meses.
Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde la fecha del ingreso hasta la fecha de muerte por cualquier causa o	Razón.	Meses.

	fecha del último control.		
Acido vanilil mandélico (VMA)	Niveles incrementados de la catecolamina en orina (en ng/ml) al momento del Diagnóstico	Nominal	1. Elevado 2. Normal 9. No dato
Acido homovanílico (HVA)	Niveles incrementados de la catecolamina en orina (en ng/ml) al momento del diagnóstico	Nominal	1.Elevado 2. Normal 9. No dato
Deshidrogenada láctica (LDH ó DHL)	Niveles por encima del valor referencia del marcador sérico (ng/ml) al momento del diagnóstico	Nominal	1. Elevado 2. Normal 9. No dato
Enolasa específica neuronal (NSE)	Niveles incrementados del marcador sérico (en ng/ml) al momento del Diagnóstico	Nominal	1. Positivo 2. Negativo 9. No dato
Ferritina	Valor del marcador sérico al momento del diagnostico	Nominal	1. > 142 ng/ml 2. < 142 ng/ml 9. No dato
Segundas neoplasias	Crecimiento anormal de tejido que sigue a un cáncer previo, pero no son metástasis de éste último. Puede tener el mismo o diferente tipo histológico, y puede ocurrir en el mismo o diferentes órganos de la neoplasia previa, pero en todos los casos sale de un evento oncogénico independiente.	Nominal	1. Si 2. No 9. No dato
Toxicidad secundaria al	Pacientes quienes presenten efectos	Nominal	1. Neutropenia febril 2. Diarrea

tratamiento	secundarios relacionados con la toxicidad producida por los fármacos usados en el tratamiento del neuroblastoma.		3.Mucositis 4.Hematuria 5.Insuficiencia cardiaca 6.Insuficiencia renal aguda 7.Insuficiencia renal crónica 8.Ototoxicidad 9.No dato
-------------	--	--	---

DISEÑO METODOLOGICO

1. Tipo de estudio.

El estudio es una serie de casos tratados, descriptiva, retrospectiva, de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología entre el 01 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2003.

2. Población.

Incluye todos los pacientes menores de 18 años de edad que ingresaron a la consulta de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de neuroblastoma entre el 01 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2003.

3. Muestra.

Ya que es una serie de casos tratados la muestra esta constituida por los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma que recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo analizado.

4. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, menores de 18 años, tratados con cirugía, quimioterapia o radioterapia o la combinación de estos en el Instituto Nacional de Cancerología.
- b. Pacientes que sólo hubieran recibido tratamiento local quirúrgico fuera del Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de exclusión:

- a. Los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología en recaída o con progresión de la enfermedad que provenían de otras instituciones.

5. Instrumentos y métodos.

Instrumentos: la recolección de datos se realizará mediante la búsqueda del listado de pacientes menores de 18 años registrados por el grupo de oncología pediátrica con el diagnóstico de neuroblastoma.

Se realizara la revisión de las historias clínicas y se consignaran los datos correspondientes a cada variable en un formulario de recolección de datos. Se creara una base de datos en una hoja de cálculos de tipo Excel.

Métodos:

Los resultados se presentaran mediante estadística descriptiva, para variables continuas, promedios y rangos; y para variables discretas, frecuencias absolutas y relativas a través de proporciones y razones.

Las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de recaída se calcularan por el método de Kaplan-Meier.

Los datos serán procesados en el programa estadístico SPSS versión 11.0.

CONSIDERACIONES ETICAS

Por tratarse de un estudio con una metodología de investigación documental, en la que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas o psicológicas de los pacientes de la serie, es considerada una investigación sin riesgos que no requiere de consentimiento informado escrito. (Ministerio de Salud resolución 8430 de 1993).

ANALISIS DE FACTIBILIDAD

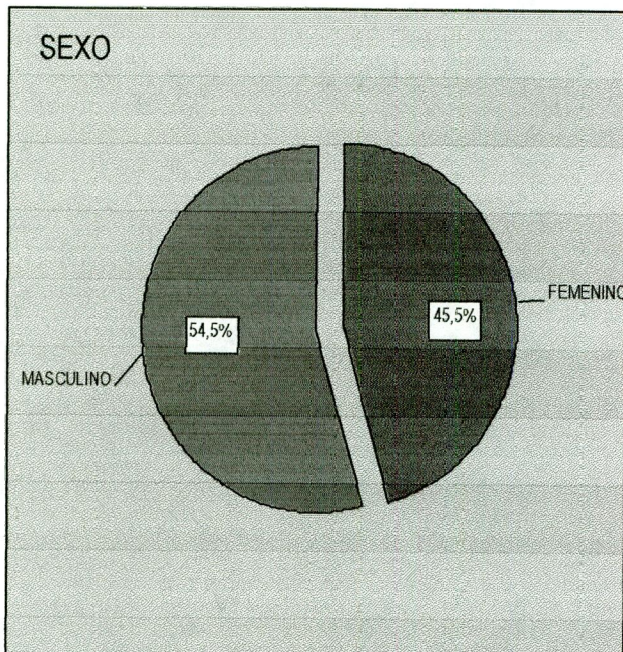
Recursos	Función en el proyecto	Dedicación de horas por Mes	Costo hora INC (\$)	Costo total mes (\$)	Costo total del proyecto (\$) 12 meses
Humano 1. Dr. Amaranto Suárez Mattos	Tutor temático principal, autor intelectual, participación en revisión del proyecto, diseño metodológico, análisis de datos y escrito final	20	15.320,00	306.400,00	3.676.800,00
2. Dra. Hernán Vásquez	Elaboración y redacción del proyecto, participación en el diseño metodológico, recolección de la información, análisis de resultados y redacción del escrito final.	40	8.125,000	325.000,00	39.000.000,00
3. Dr. Néstor Mesa Rincón	Participación en revisión del proyecto, análisis de datos y escrito final.	20	15.320,00	306.400,00	3.676.800,00
4. Dra. Luz Iris Orjuela	Análisis estadístico	20			450.000,00
Equipos 1. Computador	Almacenamiento y procesamiento de datos.	20	4.000,00	80.000,00	960.000,00
Insumos Papelería, tinta para impresora, medios magnéticos					200.000,00

RESULTADOS

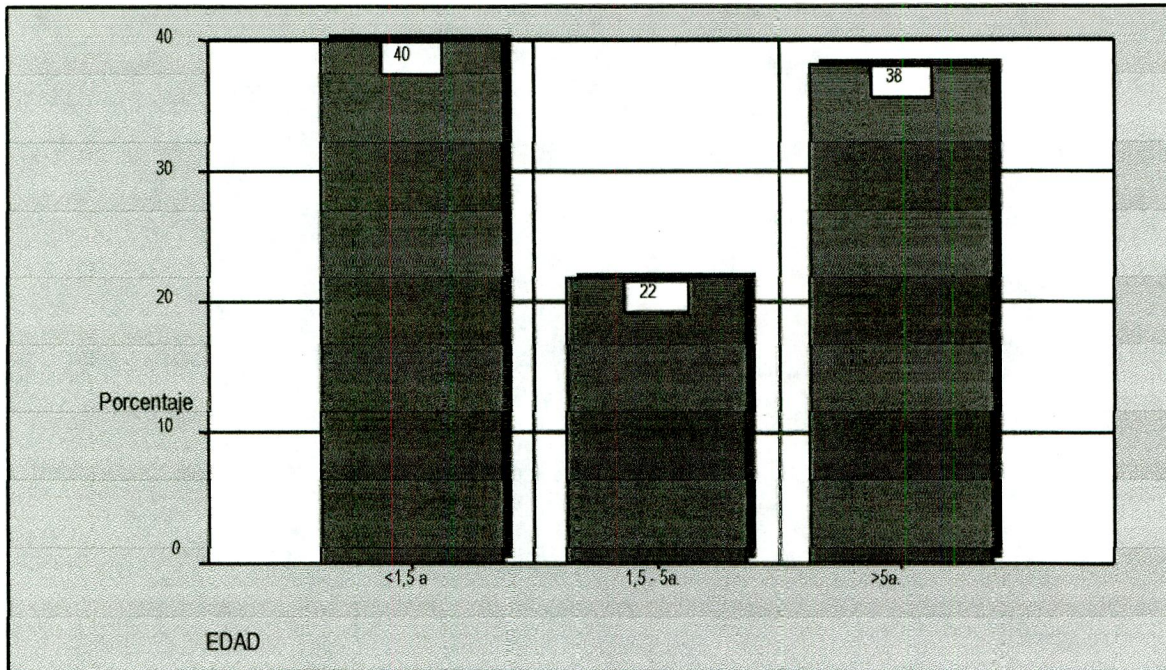
El presente trabajo es un estudio retrospectivo que fue realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido enero de 1993 hasta diciembre del 2004. Se revisaron 55 historias clínicas de pacientes con diagnóstico que incluían tumores del sistema nervioso simpático dentro de los cuales se encontraron: neuroblastomas (87.3 %) y ganglioneuroblastomas (7 %). El objetivo de este estudio consistió en evaluar los resultados obtenidos en el tratamiento de esta patología con el fin de conocer la supervivencia global y la libre de recaída de este grupo de pacientes.

CARACTERIZACION MUESTRAL

Del total de las 55 de la historias clínicas revisadas, el 45.5 % correspondía al sexo femenino y el restante (54.5 %) al sexo masculino.



En cuanto a la edad de presentación al diagnóstico se encontró que el 40 % de los pacientes pertenecían al grupo etario de menores de 1. 5 años, seguidos del 38.2 % correspondiente a mayores de 5 años.



Se observo que la procedencia de los pacientes era mayor de la zona urbana con un 70.9 % contra un 29.1 % de la zona rural.

PROCEDENCIA

	Frecuencia	Porcentaje
URBANA	16	29,1
RURAL	39	70,9
Total	55	100,0

Procedencia de los pacientes según departamento:

DPTO			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Atlántico	2	3,6	3,6
Bogotá	1	1,8	1,8
Boyacá	4	7,3	7,3
Caquetá	1	1,8	1,8
Casanare	1	1,8	1,8
Cesar	2	3,6	3,6
Córdoba	1	1,8	1,8
Cundinamarca	28	50,9	50,9
Guajira	2	3,6	3,6
Guaviare	2	3,6	3,6
Huila	2	3,6	3,6
Magdalena	1	1,8	1,8
Meta	3	5,5	5,5
Putumayo	1	1,8	1,8
Santander	1	1,8	1,8
Tolima	3	5,5	5,5
Total	55	100,0	100,0

MANIFESTACIONES CLINICAS

El tiempo de evolución de los síntomas antes de establecer el diagnóstico de la enfermedad fue de aproximadamente 3.2 meses (oscilando entre 1 y 11 meses).

EVOLUCIÓN (meses)

N					
Válidos	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
55	3,164	2,000	2,8072	1,0	11,0

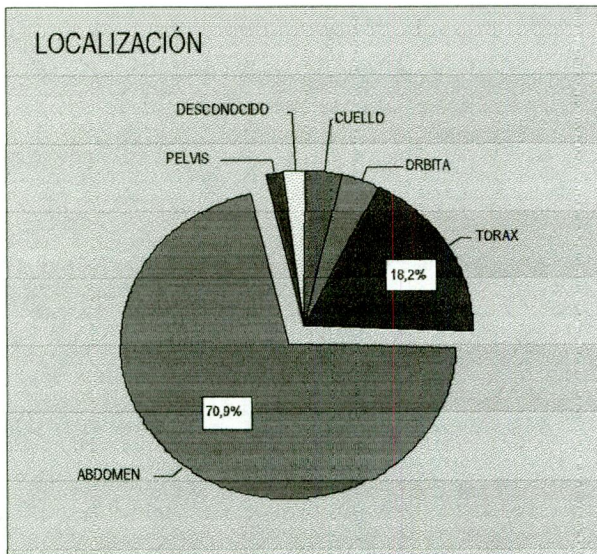
EVOLUCIÓN (meses)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,0	22	40,0	40,0	40,0
	2,0	9	16,4	16,4	56,4
	3,0	8	14,5	14,5	70,9
	4,0	4	7,3	7,3	78,2
	5,0	1	1,8	1,8	80,0
	6,0	4	7,3	7,3	87,3
	7,0	1	1,8	1,8	89,1
	9,0	3	5,5	5,5	94,5
	10,0	2	3,6	3,6	98,2
	11,0	1	1,8	1,8	100,0
Total		55	100,0	100,0	

Los principales hallazgos clínicos presentes al momento del diagnóstico fueron: presencia de masa abdominal (61.8%), dolor abdominal (43.6 %). Se observó paraplejia en un 18.2 %, tos en un 14.5 % y paresias en miembros inferiores en un 12.7%.

	SI		NO		Total frec
	frec	%	frec	%	
MASA ABDOM.	34	61,8	21	38,2	55
VOMITO	2	3,6	53	96,4	55
DOLOR ABDOM.	24	43,6	31	56,4	55
DIARREA	3	5,5	52	94,5	55
TOS	8	14,5	47	85,5	55
DISNEA	5	9,1	50	90,9	55
COMP. ESFINTERES	4	7,3	51	92,7	55
PARESIAS	7	12,7	48	87,3	55
HTA	3	5,5	52	94,5	55
TAQUICARDIA	2	3,6	53	96,4	55
S.MAPACHE	1	1,8	54	98,2	55
EXOFTALMO	6	10,9	49	89,1	55
P.N.CRANEO	4	7,3	51	92,7	55
COJERA	1	1,8	54	98,2	55
DOLOR ÓSEO	2	3,6	53	96,4	55
NÓDULO SUBCUTANEO	2	3,6	53	96,4	55
PARAPLEJIA	10	18,2	45	81,8	55
S/D.	1	1,8	54	98,2	55

Se observó como sitio de la localización primaria del tumor el abdomen (retroperitoneal) en un 70.9 % (39 casos de 55) de los casos seguido de un 18.2 % presente en tórax (mediastino), un 3.6% en el cuello y en orbita y solo un 1.8 % ubicado en la pelvis.



Al revisar el compromiso y la extensión del neuroblastoma al momento del diagnóstico, teniendo en cuenta los estados del INSS (Internacional Neuroblastoma Staging System), la enfermedad se encuentra en estado IV en el 41.2 % de los pacientes y en 31,4 % en estado III. Solo se observo en estado 4 S un paciente.

E-INSS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,0	2	3,6	3,9	3,9
	2A	9	16,4	17,6	21,6
	2B	2	3,6	3,9	25,5
	3,0	16	29,1	31,4	56,9
	4,0	21	38,2	41,2	98,0
	4S	1	1,8	2,0	100,0
	Total	51	92,7	100,0	
Perdidos	S/D.	4	7,3		
Total		55	100,0		

Teniendo la histología de los 55 registros clínicos revisados, sólo el 65 % de los casos contaba con el reporte patología, de estos el 58.3 % fueron de histología desfavorable y el restante 41.7 % de histología favorable.

HISTOLOGÍA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	FAVORABLE	15	27,3	41,7
	DESFAVORABLE	21	38,2	58,3
	Total	36	65,5	100,0
Perdidos	S/D.	19	34,5	
Total		55	100,0	

HALLAZGOS EN PRUEBAS DE LABORATORIO

Al analizar los datos de laboratorio se encontró, de los casos en que se realizaron los exámenes, que la LDH se presentó como elevada en 97.6 % de los pacientes. La ENS y la ferritina fueron positivas en el 65 % de los pacientes.

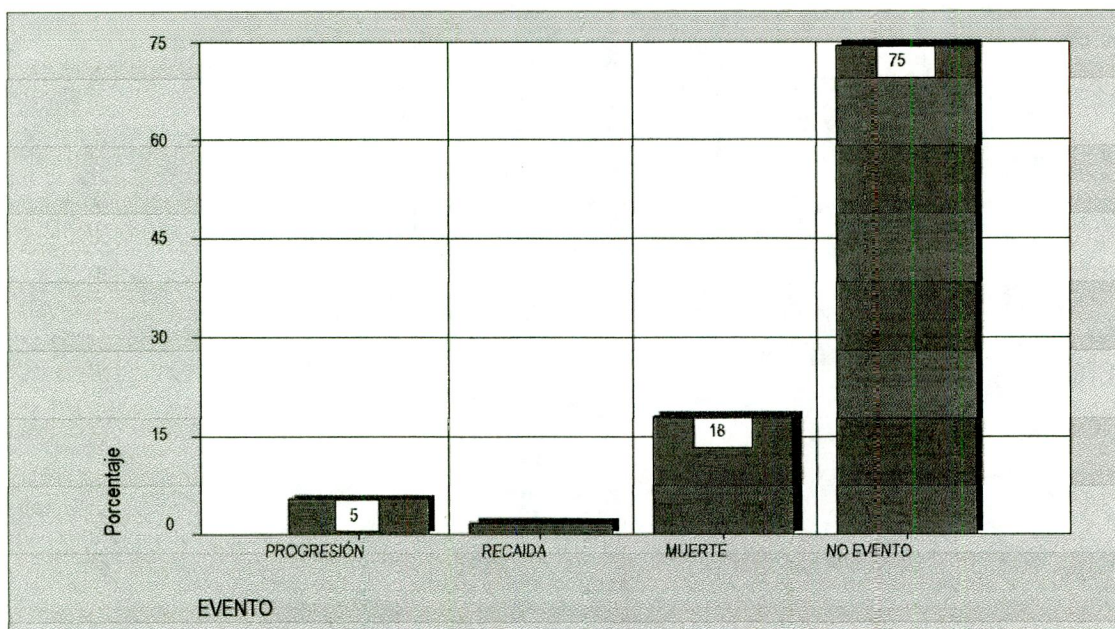
	ELEVADO		NORMAL		Total	
	frec	%	frec	%	frec	%
AVM	14	53,8	12	46,2	26	100,0
AHV	12	52,2	11	47,8	23	100,0
DHL	40	97,6	1	2,4	41	100,0
ENS	26	65,0 ^a	14	35,0	40	100,0
FERRITINA S.	26	65,0 ^b	14	35,0	40	100,0

a. Positivo

b. >142 ng/ml

EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

Con respecto a la evolución de la enfermedad, entre el momento del diagnóstico y el último control, el cual se realizó en promedio a los 25.45 meses (oscilando entre un mes y 135 meses) se evidenció que el 74.5 % de los pacientes no presentaron un evento durante el tiempo observado; el 18.2 % de los pacientes fallecieron; un 5.5 % presentaron progresión de la enfermedad y se observó recaída 1.8 %.



En general el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la presentación del evento (progresión, recaída o muerte) fue de 25.46 meses.

ESTADO ACTUAL

Al realizar el seguimiento de los pacientes, mediante la revisión de los registros de las historias clínicas, se pudo obtener información de 32 de las 55 historias. Se pudo apreciar que el 62.5 % de los pacientes se encuentra vivo, 12 pacientes fallecieron (37 %) de los

cuales 15.6 % murieron por causa del neuroblastoma. Se observó recaída de la enfermedad en solo 2 pacientes, uno a nivel pulmonar y otro con recaída local.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

En relación con el cumplimiento del tratamiento se obtuvo información en 36 de los pacientes (de 55 totales). Los hallazgos fueron: el 63.9 % de los pacientes abandonaron el tratamiento, de estos, sólo se tuvo 4 pacientes cuya causa de abandono se relacionó con formación cultural (1 de 4)) y con la situación económica (3 de 4); en los demás no se pudo determinar la causa del abandono.

ABANDONO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	SI	23	41,8	63,9
	NO	13	23,6	36,1
	Total	36	65,5	100,0
Perdidos	S/D.	19	34,5	
Total		55	100,0	

CAUSA ABAND.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	SITUAC. ECONÓM.	1	1,8	25,0
	CULTURAL	3	5,5	75,0
	Total	4	7,3	100,0
Perdidos	S/D.	51	92,7	
Total		55	100,0	

TRATAMIENTO

Para las 3 modalidades de tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia) y sus combinaciones observó lo siguiente:

TTO	PCTES	%	MUERTES	%	PROGRESION	%	RECAIDA	%
CX	5	9.1						
CX + QTX	10	18.2						
CX + QTX + RXT	4	7.3	2	50			1	25
QXT	12	21.8	5	41.6	1	8.3		
QXT + RXT	2	3.6						
EXTRA INC	20	36.4	5	25				

CX=CIRUGÍA

QTX= QUIMIOTERAPIA

RXT= RADIOTERAPIA

Solo el 9.1 % de los pacientes se trataron con sólo cirugía; y el 18.2 % y 3.63 % fueron manejados con modalidades combinadas de tratamiento con cirugía mas quimioterapia y quimioterapia mas radioterapia respectivamente. El 7.3 % de los pacientes recibieron como tratamiento cirugía, quimioterapia y radioterapia. Fallecieron el 50 % de los pacientes que

recibieron cirugía, quimioterapia y radioterapia. El 41.6 % de los que fueron sólo tratados con quimioterapia fallecieron y el 25 % de los que recibieron protocolos de tratamiento diferentes a los del INC fallecieron.

Se observó progresión de la enfermedad en un caso que solo recibió quimioterapia.

La recaída se evidenció en un solo paciente que recibió cirugía, quimioterapia y radioterapia.

En dos pacientes no se pudo establecer el tratamiento recibido.

CONTROL LOCAL

Se tiene información de 37 pacientes de los 55 revisados, de estos el 91.9 % fueron manejados con cirugía y en los restantes (8.1 %) no se realizó control local.

TOXICIDAD

Los registros anotan a 33 pacientes en los que los efectos tóxicos secundarios al tratamiento fueron: neutropenia febril en 31 pacientes (56.4 %), diarrea en 11 (20 %) y mucositis en 6 (10.9 %).

ANÁLISIS DE MUERTE Y SOBREVIVENCIA

Se observó un tiempo promedio entre el diagnóstico y la fecha de muerte de 10.9 meses el cual oscila entre el menos de 1 mes y 57.2 meses.

En promedio los pacientes sobrevivieron 109.9 meses con tiempos que oscilaron entre menos de 1 mes y 135 meses de seguimiento. Proporcionalmente el promedio de supervivencia a 9 meses fue del 81 % indicando que para este tiempo habían fallecido el 19 % de los pacientes (8 muertes identificadas). Posterior a este dato (última muerte a los 9

meses) no se presentaron mas decesos por lo cual la función de supervivencia acumulativa se mantiene en el valor anteriormente anotado (81 %).

Survival Analysis for TIEMPO_A TIEMPO AL EVENTO (meses)

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
,1	MUERTE	,9811	,0187	1	52
,2	NO EVENTO			1	51
,3	NO EVENTO			1	50
,4	NO EVENTO			1	49
,4	NO EVENTO			1	48
,5	MUERTE	,9607	,0273	2	47
,5	MUERTE	,9403	,0335	3	46
,5	NO EVENTO			3	45
,7	NO EVENTO			3	44
,8	PROGRESIÓN			3	43
1,4	NO EVENTO			3	42
1,4	PROGRESIÓN			3	41
1,5	MUERTE	,9173	,0398	4	40
1,6	NO EVENTO			4	39
1,9	MUERTE	,8938	,0452	5	38
2,0	NO EVENTO			5	37
2,5	NO EVENTO			5	36
3,0	MUERTE	,8690	,0503	6	35
3,4	NO EVENTO			6	34
3,4	NO EVENTO			6	33
3,9	NO EVENTO			6	32
4,9	NO EVENTO			6	31
5,8	NO EVENTO			6	30
6,4	NO EVENTO			6	29
7,0	MUERTE	,8390	,0568	7	28
9,2	MUERTE	,8090	,0621	8	27
9,2	NO EVENTO			8	26
9,3	NO EVENTO			8	25
9,6	PROGRESIÓN			8	24
10,1	NO EVENTO			8	23
11,0	NO EVENTO			8	22
12,4	NO EVENTO			8	21
13,2	RECAIDA			8	20
14,3	NO EVENTO			8	19
16,2	NO EVENTO			8	18
16,5	NO EVENTO			8	17
18,7	NO EVENTO			8	16
23,0	NO EVENTO			8	15
26,4	NO EVENTO			8	14
29,7	NO EVENTO			8	13
30,5	NO EVENTO			8	12
30,9	NO EVENTO			8	11
41,4	NO EVENTO			8	10
44,7	NO EVENTO			8	9
52,1	NO EVENTO			8	8
83,3	NO EVENTO			8	7
93,6	NO EVENTO			8	6
104,2	NO EVENTO			8	5
106,7	NO EVENTO			8	4
109,4	NO EVENTO			8	3
116,5	NO EVENTO			8	2
117,7	NO EVENTO			8	1
135,0	NO EVENTO			8	0

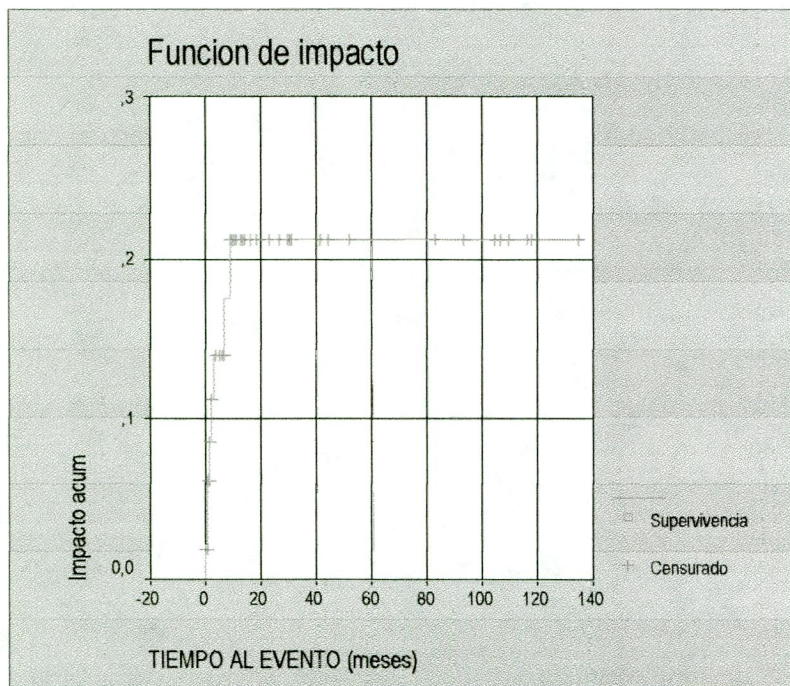
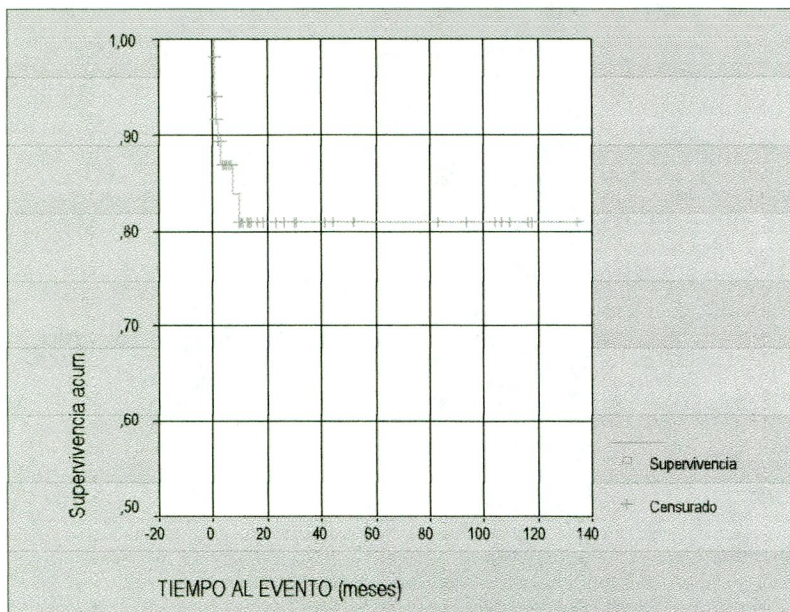
Number of Cases: 53

Censored: 45

{ 84,91%}

Events: 8

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	109,9	8,1	{ 93,9; 125,8 }
(Limited to	135,0)		



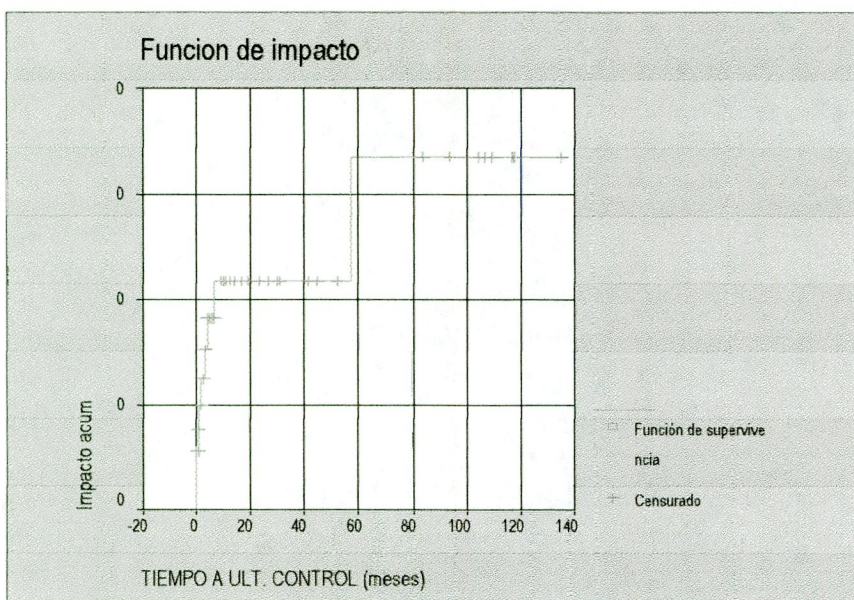
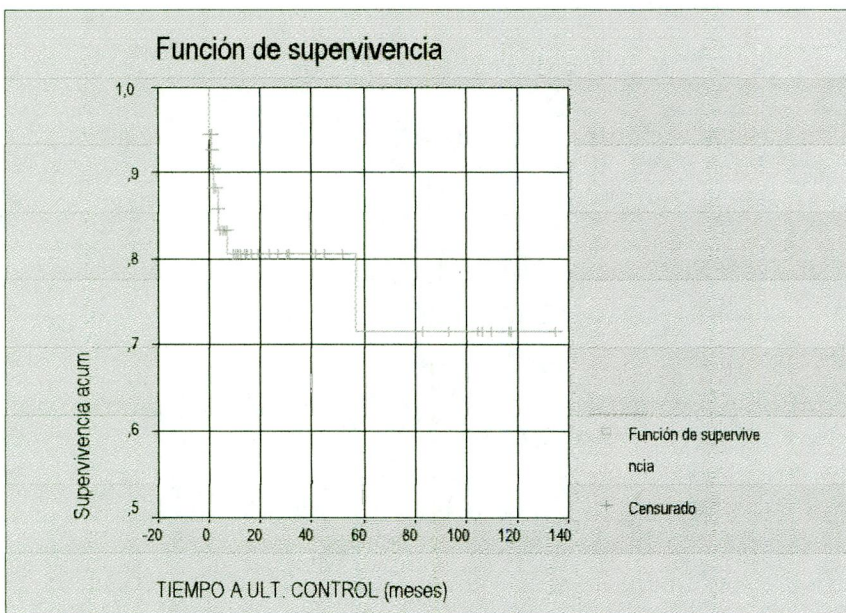
Al analizar el tiempo libre de evento con relación específicamente con las recaída (supervivencia libre de recaída) se encuentra una función acumulativa que varía hasta aproximadamente los 13 meses que corresponde a un 70.6% indicando que este evento se presenta hasta este tiempo y a partir de él se mantiene

Survival Analysis for V41		TIEMPO A ULT. CONTROL (meses)			
Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
,0	MUERTE	,9818	,0180	1	54
,1	MUERTE	,9636	,0252	2	53
,2	MUERTE	,9455	,0306	3	52
,2	NO EVENTO			3	51
,3	NO EVENTO			3	50
,4	NO EVENTO			3	49
,4	NO EVENTO			3	48
,5	MUERTE	,9258	,0358	4	47
,5	NO EVENTO			4	46
,7	NO EVENTO			4	45
,8	PROGRESIÓN			4	44
,9	MUERTE	,9047	,0407	5	43
1,4	NO EVENTO			5	42
1,4	PROGRESIÓN			5	41
1,6	NO EVENTO			5	40
1,9	MUERTE	,8821	,0455	6	39
2,0	NO EVENTO			6	38
2,5	NO EVENTO			6	37
3,2	MUERTE	,8583	,0501	7	36
3,4	NO EVENTO			7	35
3,4	NO EVENTO			7	34
3,7	MUERTE	,8330	,0546	8	33
3,9	NO EVENTO			8	32
4,9	NO EVENTO			8	31
5,8	NO EVENTO			8	30
6,4	NO EVENTO			8	29
6,5	MUERTE	,8043	,0598	9	28
9,2	NO EVENTO			9	27
9,3	NO EVENTO			9	26
9,8	PROGRESIÓN			9	25
10,1	NO EVENTO			9	24
11,0	NO EVENTO			9	23
12,4	NO EVENTO			9	22
13,6	RECAIDA			9	21
14,3	NO EVENTO			9	20
16,2	NO EVENTO			9	19
16,5	NO EVENTO			9	18
18,7	NO EVENTO			9	17
23,0	NO EVENTO			9	16
26,4	NO EVENTO			9	15
29,7	NO EVENTO			9	14
30,5	NO EVENTO			9	13
30,9	NO EVENTO			9	12
41,4	NO EVENTO			9	11
44,7	NO EVENTO			9	10
52,1	NO EVENTO			9	9
57,2	MUERTE	,7149	,0996	10	8
83,3	NO EVENTO			10	7
93,6	NO EVENTO			10	6
104,2	NO EVENTO			10	5
106,7	NO EVENTO			10	4

109,4	NO EVENTO	10	3
116,5	NO EVENTO	10	2
117,7	NO EVENTO	10	1
135,0	NO EVENTO	10	0

Number of Cases: 55 Censored: 45 (81,82%) Events: 10

Survival Time Standard Error 95% Confidence Interval
 Mean: 102,1 9,9 (82,7; 121,4)
 (Limited to 135,0)



DISCUSION

Los resultados de este estudio retrospectivo constituyen una serie de casos que muestra la experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del neuroblastoma en el Instituto Nacional de Cancerología en los años comprendidos entre 1993 y 2004.

Se observó que el 78.2 % se encontraban en el grupo etario comprendido entre los 0 y 5 años acorde con lo anotado por la literatura mundial (1, 2, 15). Al igual que los datos y estadísticas mundiales encontramos que la enfermedad predomina en el sexo masculino con 30 casos de las 55 historias clínicas revisadas (1, 2, 15). La mayoría de los pacientes se encuentran en el grupo etario de los menores de 1.5 años (22 de 55 casos) que es similar a lo encontrado en las diferentes series mundiales (7, 4). La edad promedio al diagnóstico es de 22 meses, dato semejante ya que el mayor número de pacientes se diagnosticaron en promedio a los 18 meses (1.5 años) (1, 2, 3).

Los síntomas y signos encontrados corresponden a lo observado en otros estudios, es así como la masa abdominal es el principal hallazgo en el 61.8 % de los casos y el dolor abdominal es la manifestación más común (43.6%), correspondiéndose con la principal localización del neuroblastoma que es la abdominal (70.9%). (1, 2, 3, 7, 9).

En cuanto a las presentaciones con sitio descocido (1.8 %) estas son equivalentes a las series mundiales revisadas (6, 7, 17).

Teniendo en cuenta la extensión y el compromiso de la enfermedad al diagnóstico se encontró que el 72.6 % de los pacientes se encontraban en estados III y IV según la INSS, datos afines con los estudios publicados. El 41.2 % de los pacientes presentan una enfermedad diseminada al diagnóstico, valor que semejante a los datos de las diferentes publicaciones (40 %) (2,3).

Revisando la patología encontramos que sólo el 65 % (36 casos) de los casos contaban con reporte del tipo de histología, de estos 21 pacientes tenían histología desfavorable contra 15 con histología favorable. Al respecto los estudios realizados por Shimada y Mattay anotan que la mayor parte de los pacientes se presentan con histología favorable dato que no se corresponde con el nuestro y que podría estar sesgado por falta de los todos los reportes de patología en las historias revisadas (18, 19).

Los hallazgos de laboratorio evidenciaron que la LDH (> de 700 U/ml) se encontraba elevada en 97.6 % de los pacientes en que se realizó tal examen (41 de los 55). La ENS y la ferritina fueron positivas en sus valores (ENS > del valor del laboratorio de 12.6 ng/ml y la ferritina >142 ng/ml) en el 65 % de los pacientes (40 de 55). Estos valores elevados y positivos se correlacionan con el hecho de que la gran mayoría de los pacientes se encuentran en estados avanzados, metastásicos de la enfermedad (III ó IV) o relacionados con grandes masas al diagnóstico. Una ferritina elevada (> 150 ng/ml) se correlaciona con una supervivencia a 2 años del 19 % pero si su valor es normal tal supervivencia es del 93 %; una ENS mayor a 100 ng/ml tiene cerca del 14 % de tasa de supervivencia a 30 meses en comparación con 31 % cuando las concentraciones son menores de 100 ng/ml y la LDH mayor del 1500 U/ml se relaciona con mal pronóstico. En este sentido los datos obtenidos, que no concuerdan con los valores de medición de los trabajos mundiales, podrían ser acordes con la supervivencia obtenida en este trabajo (81 % a 9 meses) (2,20).

Se observó que 2 de los pacientes recayeron, uno localmente y el otro a nivel pulmonar; al respecto las recaídas locales tiene como factor de riesgo la resección incompleta que puede ser una causa a tener en cuenta ya que tal paciente fue operado extrahospitalariamente. En cuanto al paciente con recaída pulmonar este presentaba como localización primaria del tumor el tórax lo que puede explicar este hecho (3, 4, 5, 7, 15).

Revisando el seguimiento se apreció que el 62.5 % de los pacientes (solo existen datos de 32 historias de las 55 revisadas) se encuentran vivos a la fecha, dato que es mas alto que las tasas de supervivencias mundiales (para estados III entre 30 y el 50 % y para IV del 7 %) y que puede estar sesgado por el hecho que se desconoce el estado actual en 23 pacientes (41.8 %). Al igual sucede con las muertes en las que solo reportamos 12 fallecimientos de los que el 15.6 % (9 muertes) son secundarias al neuroblastoma (1, 3, 26).

Notamos que 63.9 % de los pacientes (23 de 36 registros) abandonaron el tratamiento, de ellos 4 pacientes tuvieron como causa del abandono la situación socio-económica. Creemos que la gran cantidad de abandonos obedece al traslado de pacientes de una entidad a otra; otro factor es el relacionado con la sola atención para recibir un tipo de tratamiento (cirugía o radioterapia) para posteriormente terminar su atención en el sitio del que fue remitido inicialmente.

En la revisión de los tratamientos fue evidente que el tratamiento de quimioterapia en actual uso en la institución (usado en 12 pacientes de los 53 que recibieron tratamiento) se relaciono con muertes (5 pacientes) y progresión (1 paciente) pero no con recaída cuando se aplicó como monoterapia. Al combinar la quimioterapia con cirugía o radioterapia no se evidencio eventos como muerte, progresión o recaída. El usar la modalidad de las 3 formas de tratamiento (trimodal=cirugía, quimioterapia y radioterapia) se obtuvo que 2 pacientes fallecieron y 1 recayó.

La principal toxicidad encontrada fue la neutropenia febril (56.4 %) seguida de la diarrea (20 %) y la mucositis (10.9 %). Tales toxicidades se relacionan con el tratamiento recibido de quimioterapia y radioterapia ya que los pacientes de alto riesgo (estado III y IV del INSS con NMYC amplificado, mayores de 1 año, con histología desfavorable) tienen grandes riesgos de sufrir complicaciones secundarias al tratamiento como neutropenias severas,

mucositis grado III o IV, alteraciones renales y cardíacas. La ototoxicidad es frecuente y se relaciona con el uso del cisplatino no se observó al igual que segundas neoplasias por empleo de agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II.

Los resultados del estudio muestran una supervivencia global de 81 % y una supervivencia libre de recaída del 70.6 % que se consideran altas para los datos entregados a nivel mundial; esta incongruencia en los valores parece corresponder al hecho que no se pudo determinar ningún evento (progresión, recaída o muerte) en el seguimiento de 41 de los 55 pacientes evaluados a través de las historias clínicas. La recaída solo fue evaluable en 2 pacientes.

Dado la gran cantidad de abandonos de tratamiento, es la causa responsable de la falta de información en cuanto a eventos que permita dar unos resultados que se acerquen a la realidad de los pacientes tratados por neuroblastoma en el Instituto Nacional de Cancerología.

BIBLIOGRAFIA

1. Link MP. Pediatric Clinic of North American. McGraw-Hill Interamericana. 1997: 941-959.
2. Ruano JM, Calderon CA. Oncología Medico-quirúrgica pediátrica. McHill-Interamericana. 2001. 186-201.
3. Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins; 2002: 895-937.
4. Brouder GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revision in the international criteria for neuroblastoma diagnosis; staging and response to treatment. J Clin Oncol 1993; 11: 1466-1477.
5. Nakagawara A, Morita K, Okabe I, et al. Proposal and assessment of Japanese tumor node metastasis postsurgical histopathological staging system of neuroblastoma based on an analysis of 495 cases. Jpn J Clin Oncol 1990.; 21:1-7.
6. Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, Anderson J, Hann H-WL. Prognostic factores in neuroblastoma. Cancer 1987; 59:1853-1859.
7. Coldman AJ, Fryer CJH, Elwood JM, Sonley NJ. Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis. Cancer 1980; 46: 1896-1901.
8. Du Bois SG, Kalika Y, Lukens JN, et al. Metastatic sites in stage IV and IV S neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival . J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21 :181-189.
9. Smith EI, Castleberry RP, Wells SA. Neuroblastoma. Current problems in pediatrics surgery. Vol 27. Mosby 1990:577-620.

10. Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NK, et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1119-1123.
11. Chamberlain RS, Quiñónez R, Dinndorf P, et al. Complete surgical resection combined with aggressive adjuvant chemotherapy and bone marrow transplantation prolongs survival in children with advanced neuroblastoma. *Ann Surg Oncol* 1995;2:93-100.
12. Nakagawara A, Ikeda K, Yokoyama T, et al. Surgical aspect of N-myc oncogene amplification neuroblastoma. *Surgery* 1988; 104:34-40.
13. Castleberry RP, Kun L, Shuster JJ, et al. Radiotherapy improves the outlook for children older than one year with POG stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 789-795.
14. Strother D, Cantor A, Halperin E, et al. Treatment of Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma: a preliminary POG report. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1993; 12:1422.
15. Halperin EC, Cox EB. Radiation therapy in the management of neuroblastoma. The Duke University Medical Center Experience 1967-1984. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986; 12: 1829.
16. Nitscke R, Smith EI, Altshuler G, et al. Treatment of grossly unresectable localized neuroblastoma. A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9:1181-1188.
17. Brouder GM, Seeger RC, Barret A, et al. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:1874-1881.

18. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors. *Cancer* 2001;92:2451-2461
19. Shimada H, Ambros IG, Dehner LP, et al. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364-372
20. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stage I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:18-26
21. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, 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; 18: 477-486.
22. Hoover M, Bowman LC, Crawford SE, et al. Long-term outcome of patients with intraspinal neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:353-359.
23. 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, 16:1256-1264.
24. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoid-acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341:1165-1173.
25. Kushner BH, LaQuaglia MP, Bonilla MA, et al. Highly effective induction therapy for stage4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *J Clin Oncol* 1994; 12:2607-2613

26. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Third edition.
Academic Press; 1999: 493-512.

ESTADOS INSS (INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA STAGING SYSTEM)

1. Tumor confinado al área de origen (localizado); resección completa, con o sin residuo microscópico, ganglios linfáticos ipsilaterales y contralaterales negativos.

- 2A. Tumor unilateral con resección incompleta; ganglios ipsilaterales y contralaterales negativos.
- 2B. Tumor unilateral con resección completa o incompleta; ganglios regionales ipsilaterales positivos; contralaterales negativos.

3. Tumor que infiltra y cruza la línea media; tumor unilateral con compromiso de ganglios linfáticos contralateral; tumor de la línea media con compromiso linfático bilateral.

4. Diseminación del tumor a ganglios linfáticos distantes, hueso, médula ósea, hígado, piel u otros órganos.

- 4S. Tumor primario localizado como en estadios 1 o 2 con diseminación limitada al hígado, piel o médula ósea (limitado para edad menor de 1 año).

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA SISTEMA SHIMADA Y JOSHI

Tiene en cuenta el índice de mitosis/cariorraxis:

Índice MKI = número de mitosis/cariorraxis en relación a 5000 células en campos alto poder al azar.

Bajo: < 2 % o < 100 mitosis/cariorraxis en 5000 células

Intermedio: 2-4 % ó 100-200 mitosis/cariorraxis en 5000 células

Alto: > 4 % ó 200 mitosis/cariorraxis en 5000 células

Histología:

1. Histología favorable: subtipo con estroma pobremente diferenciado o diferenciado con bajo o intermedio MKI y edad < 1.5 años; o subtipo indiferenciado con bajo MKI y edad < 5 años
2. Histología desfavorable: subtipo con estroma indiferenciado en cualquier edad; o subtipo pobremente diferenciado con edad mayor o igual a 1.5 años; o alto índice de MKI a cualquier edad; o índice MKI intermedio con edad mayor o igual a 1.5 años o todos los neuroblastomas con algún grado de diferenciación neuroblástica y cualquier valor en el índice de MKI.

I/477/05

- Neuroblastoma
- Pilocytes
- Pediatrinos
- Quimioterapia

Instituto Nacional de Cancerología



INC002762