

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

**SEDENA**

**SEMAR**

Guía de práctica clínica **GPC**

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL NEUROBLASTOMA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

### Referencia rápida

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: SSA-303-10



CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



**DIF**  
SISTEMA NACIONAL  
PARA EL DESARROLLO  
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

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

ISBN en trámite

### 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 hematógena, 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 pseudorrosetas 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 define 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 intermixto 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)

## 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).

## 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.

## 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, en donde el impacto pronóstico de esta aberración genómica es actualmente más importante por las discrepancias en los resultados del tratamiento en este grupo de 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 ferritina 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. La supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada y proteína enolasa neuroespecífica elevada es pobre.

## 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.

El neuroblastoma olfatorio (estesieneuroblastoma), es una rara variable biológica del tumor en la cavidad nasal, senos paranasales, y la base del cráneo. Por el sitio anatómico que ocupa, el estesieneuroblastoma requiere de un sistema específico de estadificación que le permita una asignación adecuada del tratamiento.

En aproximadamente 1% de los pacientes, un tumor primario no podrá ser encontrado (primario desconocido).

El neuroblastoma neonatal representa el 4% de todos los neuroblastomas, la mayoría diagnosticados de manera prenatal son estadio INSS-1 o 4s y presentan características biológicas favorables (DI y ausencia de amplificación del N-myc), manteniendo una sobrevida prolongada después del tratamiento quirúrgico.

## 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 supervivida 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 supervivida 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 subsiguientes 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 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 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 supervivida 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 supervivencia 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 no son citotóxicos y que por lo tanto, teóricamente son activos contra enfermedad mínima residual altamente quimiorresistente. 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 no tóxicos dirigidos específicamente a las células blanco, pueden ser efectivos 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/m<sup>2</sup>/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 blanca 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 de 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 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.

## 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; P0.001) 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 comparados 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)		
	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
Ganglioneuroblastoma intermixto	Rico en estroma Schwanniano	Rico en estroma intermixto (favorable)	Favorable
Ganglioneuroma	Estroma schwanniano dominante		
En maduración		Bien diferenciado (favorable)	Favorable (b)
Maduro		Ganglioneuroma	

**TABLA 2. Grupos de Riesgo Asignados por el COG**

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

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

