

Los Neuroblastomas

*Dr. Jean Michon
Dr. Erica Quintana
Dr. Doris Calle*

Instituto Curie, Paris.

Abstracto

Son los tumores sólidos más frecuentes de la primera infancia. Constituyen el 15% de los tumores sólidos en niños menores de 5 años. La incidencia varía entre 7-14 casos nuevos por año y por millones de niños menores de 15 años. La mediana de edad al diagnóstico es de dos años. No existen factores predisponentes aunque existen casos asociados a anomalías citogenéticas. Se derivan de la cresta neural. En el abdomen el sitio más común es la cápsula suprarrenal. Se disemina a linfáticos, médula ósea y esqueleto. El 90% excreta metabolismo anormales de las catecolaminas urinarias al momento del diagnóstico. El tratamiento es la cirugía para las formas localizadas como única opción y la quimioterapia sólo o asociada para las formas diseminadas. La Radioterapia tiene papel controvertido.

Palabras claves: Neuroblastoma.

Abstract

The most common solid tumors in childhood, they constitute 15% of all solid tumors in children of less than 5 year. The incidence range from 7 to 14 new cases per year. The median age at diagnosis is 2 year old. There are not predisponent factors although exist cases associated with citogenetic alterations. They come from neural crest. The most common location in abdomen is the adrenal gland. They spread to lymph node, bone marrow and bones. 90% of them produces urinary catecholamins at diagnosis. The only optional treatment in diagnosis localized cases is surgery and in disemineted cases chemotherapy, Radiotherapy has controversial role.

Key Words: Neuroblastoma.

Introducción

Los Neuroblastomas (NB) son los tumores sólidos más frecuentes de la primera infancia. Ellos representan 15% del conjunto de los tumores sólidos en los niños menores de 5 años de edad. La heterogenicidad de las presentaciones clínicas y de pronóstico explican la necesidad de un seguimiento realizado por equipos especializados. En efecto, los resultados y la calidad del Bilan clínico y biólogo inicial condicionan la estrategia terapéutica la cual es diferente

Correspondencia y Separatas
Drs. Jean Michon, Erica Quintana, Doris Calle
Departamento de Pediatría
Instituto Curie, 26 Rue d'Ulm,
75248 Paris, Cedex 05.

según el estadio y el tipo genético de las células tumorales. La incidencia de los NB varía entre 7 y 14 nuevos casos por año y por millón de niños menores de 15 años (1/7500 nacidos vivos). La edad mediana al diagnóstico es de 2 años. Ningún factor predisponente ha sido demostrado aún cuando existen formas familiares conocidas. Hay casos de NB descritos asociados a anomalías citogenéticas constitucionales (1).

Los NB son tumores derivados de la cresta neural, por ello, el sitio del tumor primitivo puede localizarse tanto dentro del abdomen a nivel de la suprarrenal (70% de los casos) como también en otras localizaciones anatómicas normales del sistema simpático (cuello, tórax o pelvis). La propagación de la enfermedad se realiza hacia los ganglios, la médula ósea y el esqueleto, la búsqueda de una invasión a distancia del sitio inicial es capital al momento del diagnóstico (ver figura 1 y 2). El mecanismo de la cancerogénesis implica la pérdida de un segmento más o menos largo del brazo corto del cromosoma 1 observado en 40% de los casos (2,3). Un número elevado

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

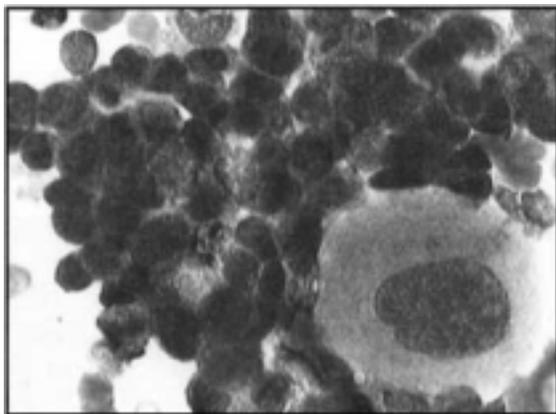


de copias del oncogén N-myc es encontrado en el genoma tumoral en 20% de los casos, pero de manera significativamente más frecuente en las formas metastásicas (4).

Figura 1

Grupo de células de neuroblastoma en la médula ósea de un niño de 3 años. Las células que presentan una relación núcleo-citoplasma aumentada, se encuentran reagrupadas de una manera compacta rodeando a un megacariocito normal (abajo a la derecha).

Dr. P. Vielh, Laboratoire de Cytopathologie, Institut Curie.



Más del 90% de los pacientes excretan una tasa anormalmente elevada de metabolitos de catecolaminas urinarias (VMA, HVA1 o Dopamina) al momento del diagnóstico. Cuando estos marcadores están presentes al diagnóstico, el seguimiento evolutivo, es posible. Su existencia es el origen de las campañas de despistaje de los NB, cuyas bases reposan en el análisis urinario practicado en los recién nacidos. Estas campañas son realizadas en Japón desde 1973 y pretenden obtener una disminución de la incidencia de las formas diseminadas gracias a un diagnóstico precoz de las formas localizadas. En cierto momento, se creyó que la mortalidad provocada por el NB había disminuido (5). La realización de campañas de despistaje fundadas sobre el mismo principio, en USA, en Canadá, y en varios países en Europa, dentro de ellos la Región Rhone-Alpes en Francia han permitido aclarar la problemática del despistaje de los casos de NB (6). Esta información ha permitido una disminución de la mortalidad por NB pero ha llevado a un sobrediagnóstico en los primeros años de vida, especialmente en los NB que habrían evolucionado con un riesgo elevado de morbilidad; de allí la mejoría de las estadísticas globales de supervivencia de las cohortes de paciente con NB, pero, sin disminución de la

mortalidad debida a la enfermedad. Desgraciadamente, por el momento, no se ha demostrado el impacto del despistaje en la incidencia de las formas graves de NB. Las campañas de despistaje, fundadas en métodos más finos de dosaje de catecolaminas, realizadas en los pacientes mayores de 1 año, y a riesgo de formas de presentación grave, podrían talvez, permitir el descubrimiento precoz de tumores de potencial biológico más agresivo en la etapa previa a la diseminación.

Factores Pronósticos

Gracias al estudio clínico, Bilan de extensión y tipaje genético de las células tumorales, podemos actualmente distinguir el diagnóstico de varias formas de neuroblastomas, que no recubren obligatoriamente los estadios clásicos tales como lo conocemos en cancerología (7,8), y que presentan pronósticos muy diferentes:

- en las formas localizadas en las cuales las células tumorales no presentan ningún carácter de mal pronóstico, el tratamiento es esencialmente quirúrgico, ya sea, de primera intención y sin quimioterapia, ya sea, precedido de una quimioterapia que luego permita facilitar el acto operatorio. Prácticamente todos los niños son curados,
- luego la cirugía de exéresis del tumor primitivo. Ellos podrían beneficiarse de una quimioterapia y eventualmente de un nuevo acto quirúrgico en caso de recaída que suele ser local y en general poco frecuente,
- en las formas localizadas en las cuales las células tumorales expresan marcadores de mal pronóstico (esencialmente la amplificación del oncogén N-myc), el tratamiento debe ser más agresivo, incluyendo la quimioterapia y una radioterapia local.
- en las formas de los niños mayores de un año que se acompañan de metástasis a nivel de la médula y del esqueleto, el pronóstico es reservado y la curación no puede ser obtenida sino con una quimioterapia intensiva, más bien masiva, que preceda y complete el acto quirúrgico.
- en las formas bien particulares del primer año que se acompañan de metástasis sub-cutáneas y hepáticas, el pronóstico está condicionado esencialmente por el volumen, a veces, monstruoso de la hepatomegalia que compromete la tolerancia respiratoria, puesto que la regresión de las metástasis ha sido observada ya sea espontáneamente, ya sea gracias a un tratamiento frecuentemente poco tóxico, esas formas necesitan raramente un tratamiento comparable al utilizado en



las formas localizadas inaccesibles a una cirugía inicial.

- las formas de regresión espontáneas son conocidas desde hace muchos años. Las campañas de despistaje logran diagnosticarlas, lo que explica un "exceso" de incidencia de los neuroblastomas, en los países o regiones donde una campaña de prevención es iniciada. Actualmente es todavía imposible de distinguir las formas que necesitan un tratamiento, pero el estudio de las características biológicas de todos los neuroblastomas diagnosticados debería permitir su distinción en los años venideros.

Bilan Pre-Therapeutico

Este comprende por una parte la etapa diagnóstica que es fácil dentro de la inmensa mayoría de los casos y el estadiaje que debería ser lo más completo posible, en particular, por la búsqueda de una extensión a la médula ósea y/o del esqueleto.

Circunstancias del diagnóstico:

Ellas pueden ir desde un compromiso del estado general y de dolores óseos difusos, hasta el descubrimiento de un tumor primitivo abdominal (a veces, masa dolorosa y dura) o cervical, ya sea metastásica ganglionar o esquelética especialmente craneana. El descubrimiento de una masa costo-vertebral gracias a la radiografía de tórax sistemática puede ser la revelación de una enfermedad torácica.

Otras formas particulares son las reveladas por un síndrome neurológico comprensivo frecuentemente neonatal (Claude-Bernard-Horner en las localizaciones cérvico-torácicas, paraparesia o paraplejia en las formas torácicas neonatales con prolongamiento intraraquídeo, con monoparesia cuando esta invasión es intra-sacra) o de un síndrome paraneoplásico (Síndrome opso-mioclónico debido a una respuesta inmunitaria contra las células tumorales pero también contra las células normales del sistema nervioso, diarrea acuosa intratable por hipersecreción del vasoactivo péptido intestinal (VIP) que activa la motricidad del tubo digestivo) todos ellos deben ser el objeto de la búsqueda de un NB incluso en ausencia de masa clínicamente palpable. Muy especiales son las formas metastásicas encontradas en el primer año y reveladas, ya sea, por la aparición de metástasis sub-cutáneas que son frecuentemente confundidas con los angiomas, ya sea, por la aparición de un hígado metastásico que se acompaña de un distres respiratorio.

Criterios diagnósticos:

El diagnóstico de NB puede ser realizado gracias a: un análisis anatómico-patológico del tumor primitivo (biopsia por punción bajo anestesia general, o por estudio de la pieza quirúrgica de exéresis), o bien por el estudio de la pieza quirúrgica de exéresis, o bien por el estudio medular óseo que evidencia una invasión tumoral (Figura 1) asociada a una secreción anormalmente aumentada de los metabolitos derivados de las catecolaminas (HVA, VMA) o de Dopamina urinaria.

Desde hace más de 10 años, un examen esencial está a nuestra disposición, se trata de la scintigrafía con Méta-yodo-benzyl-guanidine (MIBG) marcada con lode radioactivo (123 ó 131) que permite visualizar al momento del diagnóstico el tumor primitivo y sus metástasis si ellos tienen un tamaño suficiente y si fijan el producto (en más del 90% de los casos) (ver figura 2).

Figura 2 a.- Scintigrafía MIBG al momento del diagnóstico: Existe una fijación importante a nivel del esqueleto y una fijación importante, a nivel del hígado. El voluminoso tumor primitivo no puede ser distinguido de la fijación hepática.

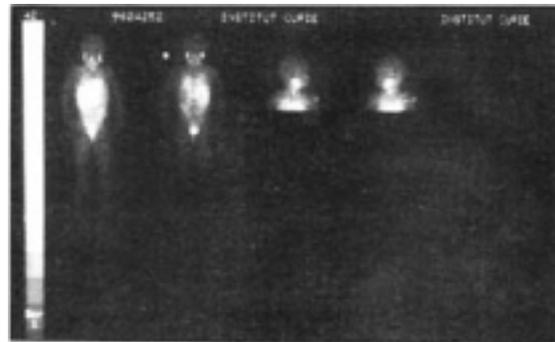


Figura 2b.- Scintigrafía MIBG luego de 4 ciclos de quimioterapia de inducción: desaparición de las fijaciones esqueléticas y persistencia de una fijación heterogénea a nivel del hígado. El tumor primitivo ha desaparecido y existe una reaparición de la fijación fisiológica a nivel del corazón y de las glándulas salivares. Dr. V. Edeline, Service de Médecine Nucléaire, Institut Curie.



Exámenes necesarios al momento del diagnóstico y determinación de la extensión:

- El análisis del tumor primitivo por los exámenes radiológicos apropiados, según la localización, (en general ecografía y tomografía axial computarizada ± resonancia nuclear magnética), permite describir el tamaño del mismo, su heterogeneidad eventual, la presencia de calcificaciones intra-tumorales que son bien características, la invasión a los órganos vecinos y la existencia o no de adenopatía loco regionales. Ellos son indispensables al momento del diagnóstico sobre todo en el caso de una intervención quirúrgica. El carácter fijante de la scintigrafía MIBG debe igualmente ser establecido en el preoperatorio.
- Las metástasis son buscadas a nivel de la médula, por lo menos 2 mielogramas y 2 biopsias osteo-medulares efectuadas bajo anestesia general. A nivel del esqueleto, es la scintigrafía con MIBG que permite afirmar o negar una invasión ósea; en los raros casos en que el tumor no fija la MIBG, una scintigrafía ósea con MDP marcado con Tecnecium^{99m} permite la búsqueda de metástasis, pero el método es menos sensible. La ecografía hepática permite diagnosticar una lesión hepática, que se encuentra de manera frecuente en el primer año de vida.
- Marcadores: el análisis en la orina de los metabolitos excretados por el tumor es un medio útil para establecer el pronóstico (las formas de mal pronóstico secretan más HVA y Dopamina) y permiten también, el seguimiento de un tratamiento puesto que los niveles de excreción urinaria siguen groseramente las modificaciones de la masa tumoral. Los análisis urinarios deben ser repetidos y seguidos con atención.
- Existen otros exámenes más sofisticados que en un comienzo fueron efectuados con propósitos de investigación biológica de los NB, y que actualmente deben ser incluidos en los protocolos actuales. En todos ellos se trata de exámenes basados en el tipaje de las células tumorales: el contenido de ABDN (o ploidía), la búsqueda de la pérdida de un segmento de uno de los dos cromosomas 1, o de una aplicación del oncógeno N-myc. Estos exámenes pueden ser realizados a partir de un pequeño número de células tumorales obtenidas por punción del tumor primitivo y rápidamente congeladas.

Más recientemente, el análisis de la expresión de ciertas proteínas de superficie de las células tumorales, en particular *Trk-A* (receptor por el NGF) (9, 10) y CD 44 (11) han permitido describir las formas de mejor pronóstico y deben ser integrados en el chequeo al momento del diagnóstico. Estos exámenes permiten describir enfermedades con un perfil biológico diferentes, asociadas estadísticamente a las presentaciones clínicas y pronósticos diferentes como lo

sugiere Brodeur quién describió de manera esquemática tres tipos de NB (Tabla 1). Naturalmente existen excepciones a ésta clasificación, que corresponde sin embargo, a la mayoría de los casos de NB.

Tabla 1

Diferentes tipos clínicos, genéticos y neurobiológicos de Neuroblastomas (Brodeur, 1992)

Características	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
N-myc	1 copia	1 copia	amplificado
Ploidia	Triploidia	Di o tetraploidia	Di o tetraploidia
LOH 1 p 36*	ausente	± presente	presente
Expresión Trk-A**	fuerte	variable	ausente
Edad habitual	< 1 año	> 1 año	1 a 5 años
Estadío	1, 2 y 4S	3, 4	3, 4
Sobrevida a 3 años	95%	25-50%	5-10%

- * LOH1p: pérdida de la heterocigocidad en la región 1p36 del brazo corto del cromosoma 1.
- ** Trk A: receptor del factor de crecimiento de los nervios (NGF)

Clasificación según los estadíos:

Las diferentes clasificaciones utilizadas se basan a la vez en el acto quirúrgico, el análisis de las muestras histológicas estudiadas y el chequeo inicial. Nos limitaremos aquí a la descripción de la clasificación internacional llamada INSS (International Neuroblastoma Staging System) (Tabla 2) que reemplaza las clasificaciones precedentes (8). La debilidad de ésta clasificación reside sin embargo, en el hecho que está aparentemente fundada en un acto operatorio que no es inicial en la mayor parte de los estadíos 3, 4 y 4S que son "inoperables al diagnóstico" y que no tienen cuenta del tipaje genético, ni de la scintigrafía MIBG, poco utilizada en USA.

Tabla 2

Clasificación internacional de los neuroblastomas Llamada "INSS"

Estadío 1: Tumor localizado, resecado macroscópicamente en su totalidad, ganglios homo y contralaterales examinados, microscópicamente negativos.



Estadio 2A: Tumor unilateral resecado incompletamente con ganglios homo y contralaterales examinados negativos.

Estadio 2B: Tumor unilateral con invasión ganglionar homolateral y no contralateral.

Estadio 3: Tumor unilateral con invasión ganglionar contralateral o tumor localizado en la línea mediana con o sin adenopatías.

Estadio 4: Tumor primitivo acompañándose de una diseminación a distancia: ganglionar, ósea, medular, hepática.

Estadio 4S: Tumor de estadio local 1 o 2A con una diseminación limitada al hígado, a la piel o a la médula ósea.

Tratamiento

Quimioterapia:

Drogas eficaces: Las drogas eficaces ensayadas en monoterapias son los Alkilantes (Endoxan, Melfalán), las Antraciclinas (Doxorubicina), la Vincristina y las Filotoxinas (el Teniposido y el Etopósido). Los derivados del Platino, dentro de los cuales están el Cisplatino (CDDP) y el Carboplatino (CBDCA).

Asociaciones habitualmente utilizadas:

- en quimioterapia, convencional las asociaciones utilizadas en Francia son en número de 5 descritas en la tabla 3 con sus acrónimos y sus principales características,
- la posología está adaptada a una prescripción por kilogramo de peso corporal en los niños de menos de 1 año y en general en todos los niños que tienen un peso inferior a 10 kilogramos (dividiendo la dosis por m² por 30 para obtener la dosis por kilo). Esta posología debe ser aún reducida en los recién nacidos. Una vía venosa central es necesaria en el caso de las quimioterapias de tipo CADO, VP16/CDDP y VP16/CBDCA x 5 días, pero no es indispensable para el CO y el VP16/CBDCA x 3 días. El intervalo entre las curas es habitualmente de 21 días pero puede extenderse a 24 – 28 días luego de los ciclos de VP16/CDDP y P16/CBDCA x 5 días debido a la trombopenia,
- en quimioterapias de consolidación: la eficacia de las quimioterapias intensivas seguidas de un autotransplante de médula ósea en la prevención de recaídas luego de la obtención de una remisión completa,

ha sido establecida por el estudio randomizado ENSG I que utilizó el Melfalán a altas dosis en 1982 (12). Después, las quimioterapias intensas de consolidación asociadas o no a una irradiación corporal total son utilizadas en el tratamiento del NB metastásico, luego de la obtención de una remisión completa o parcial de las metástasis. Los regímenes utilizados son el protocolo que asocia Vincristina en continuo, Melfalán y la irradiación corporal total fraccionada (12 Grays) seguido de un autotransplante de médula ósea purgada por los métodos inmunomagnéticos (13), así que los protocolos asociando dos alquilantes dentro de los cuales se incluye el Melfalán, seguido de un auto-trasplante de médula ósea purgada con la AstaZ (14). Estos protocolos son actualmente muy modificados en su realización, gracias a la introducción, del trasplante de células hematopoyéticas que permite la administración secuencial de quimioterapia a altas dosis.

Tabla 3
Quimioterapia del Neuroblastoma

Acrónimo	Drogas	Poso	Día	Vía	Remarcas y Toxicidad
CO	Oncovin	0.05 mg/kg	D1	IVD	Hidratación per os
	Endoxan	5 mg/kg	D1 a 5	IV, IM, PO	Suficiente
CADO	Oncovin	1.5 mg/m ²	D1 y 5	IVD	Aplasia
	Endoxan	300 mg/m ²	D1 a 5	IV, IM, PO	Mucitis
	Adria	30 mg/m ²	D4 a 5	IV/24h	
VP16	Vépside	100 mg/m ²	D1 a 5	IV/1h	Hiperhidratación*
CDDP	CISPLATYL	40mg/m ²	D1 a 5	IV/24h	Aplasia plaquetaria.
VP16	Vépside	150 mg/m ²	D1 a 3	IV/1h	Toxicidad Hematológica mínima.
CBDCA 3d	Paraplatino	200 mg/m ²	D1 a 3	IV/1h	
VP16	Vépside	100 mg/m ²	D1 a 5	IV/1h	Toxicidad Plaquetaria.
CBDCA 5d	Paraplatino	160 mg/m ²	D1 a 5	IV/1h	Reservada a los estadios 4

Cirugía

La cirugía es indispensable en el tratamiento local de los NBs. Ella interviene ya sea como método exclusivo de tratamiento, ya sea después de una quimioterapia que facilita el acto operatorio.



La cirugía se ha beneficiado enormemente de los progresos en las nuevas técnicas tanto de imágenes como operatorias (Bistouri á ultrasons ou Kavitrón®) realizadas en los últimos años. La realización de una biopsia es raramente indispensable en las formas metastásicas en las cuales el diagnóstico de la enfermedad puede ser hecho en función de la localización y del aspecto radiológico del tumor primitivo, la invasión medular y los marcadores urinarios. En las formas localizadas en las cuales la exéresis inicial puede ser difícil, la muestra tumoral puede ser realizada por punción (biopsia o citoaspiración) con una aguja por ecografía. La biopsia inicial puede discutirse sin embargo, en los protocolos de investigación que tratan de investigar el rol de la arquitectura tumoral, del ADN y del ARN de las células tumorales, con el fin de obtener nuevos factores de pronósticos.

Sin embargo, toda biopsia a título diagnóstico en un niño en el que se sospecha un NB debe ser confiada a un equipo entrenado y, el gesto debe ser realizado sin contexto de urgencia debido a los riesgos hemorrágicos eventuales y a la necesidad de obtener muestras de calidad.

La **cura quirúrgica** del tumor primitivo es un acto terapéutico doble ya que comprende la extirpación del tumor y a veces de un órgano adyacente (riñón) cuyo sacrificio puede ser indispensable debido a la invasión ganglionar a lo largo de todos los ejes vasculares. Ella comprende igualmente la exploración de la región y de las muestras ganglionares con el fin de realizar el estadije anátomo-patológico que va condicionar la actitud terapéutica post-operatoria. Este acto debe ser realizado únicamente por un cirujano experto. La exéresis tumoral inicial es realizable en la mayoría de los niños portadores de un tumor de estadio 1 y 2. Ella es posible sin una quimioterapia previa solamente en 1/4 de los casos con estadio 3 y, no tiene sentido en los estadios 4 en los que la quimioterapia inicial de remisión de las metástasis la facilite. Su carácter completo está condicionado por el sitio inicial del tumor, la importancia de la extensión loco-regional y técnica operatoria.

En el caso particular de los prolongamientos intrarraqúdeos, la cirugía se basa en la exéresis del prologamiento tumoral intrarraqúdeo de la laminotomía seguida de una reposición de las láminas. La persistencia de un residuo tumoral dentro del agujero de conjugación expone a un riesgo de recidiva.

El tratamiento neuroquirúrgico de urgencia de un paciente con un prolongamiento intra-canalicular puede evitar la compresión medular, cuya evolución rápida hacia la paraplejía es conocida. Si embargo en ausencia de sintomatología clínica y de una estabilidad de los signos

neurológicos, es preferible realizar una quimioterapia que evitará frecuentemente un acto neuroquirúrgico que puede ser la causa eventual de secuelas. De la misma manera, el acto neuroquirúrgico puede ser evitado en el caso de un residuo mínimo asintomático difícilmente accesible, pero fácilmente controlado por la radiología.

Radioterapia

Si la radiosensibilidad del NB ha sido bien establecida in vitro, el lugar de la radioterapia resta controvertido. Sin embargo, una irradiación corporal total fraccionada de 12 Grays que hizo parte de un buen número de tratamientos de consolidación es ahora frecuentemente reemplazada por la asociación de alilantes. El interés de una irradiación entre 35 y 45 Grays de un residuo macroscópico post-operatorio o de un tumor totalmente extirpado de estadio 3 y 4 asociados a una amplificación del oncógeno N-myc es objeto de estudios terapéuticos prospectivos. En fin, la irradiación del hígado a pequeñas dosis (3 sesiones de 1,5 Grays realizadas por 2 campos laterales) no ha sido todavía suplantada por la quimioterapia en las formas 4S que amenazan el pronóstico vital por el hecho de la progresión hepática que se acompaña de un distres respiratorio.

Estrategia

Las estrategias terapéuticas generales propuestas por la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) en los protocolos de tratamiento del NB son descritas en la figura 3. La complejidad aparente de estos estudios se ha hecho necesaria por una adaptación terapéutica en función de factores pronósticos reconocidos como el estadio clínico, la edad al momento del diagnóstico, la existencia o no de una amplificación del oncógeno N-myc, el contenido del ADN tumoral y la respuesta a la terapéutica.

Formas localizadas operables al momento del diagnóstico y sin amplificación de N-myc

La terapéutica en estas formas que tienen en general un excelente pronóstico es condicionado por la operabilidad. En efecto la experiencia de varios equipos nos hace pensar que la resección incluso incompleta no seguida de quimioterapia puede ser suficiente para curar estos niños (en los cuales la curación puede ser espontánea en ciertos casos) (15). Este protocolo permite disminuir el tratamiento de niños que habrían recibido una quimioterapia en el pasado. Naturalmente expone a recaídas en los niños que se podrían beneficiar de una quimioterapia inicial; la



tasa de sobrevida sin progresión atendida es sin embargo de más de 70 a 80 %; la tasa de sobrevida global atendida es de más de 90%.

Formas localizadas inoperables al momento del diagnóstico, que necesitan una quimioterapia con el objeto de facilitar la cirugía, y evitar las complicaciones. El pronóstico es excelente en estas formas (próximo de aquel de las formas operables), cuando no existe un factor biológico desfavorable, y que una cirugía difícil no es tentada sin quimioterapia previa.

Formas localizadas con una amplificación de Nmyc:

La terapéutica de estas formas localizadas se basa en una quimioterapia inicial completada por un acto quirúrgico. Un tratamiento post-operatorio, hecho de una quimioterapia asociada a una radioterapia, no impide la presentación de recaídas poco accesibles a un tratamiento. El problema más importante es el tratamiento de los tumores en que la exéresis es incompleta luego de la quimioterapia. Una reintervención realizada por un cirujano más experimentado podría ser útil. Estas son las formas en las cuales un complemento de radioterapia, una quimioterapia intensiva pueden ser justificadas al final del tratamiento.

Estadios 4 de más de 1 año al momento del diagnóstico

Estas son las formas de mal pronóstico. Es por esta razón que el tratamiento se basa en ciertas asociaciones de quimioterapias intensivas utilizando drogas que no presentan resistencia cruzada. El porcentaje de pacientes que presenta una remisión completa luego de la inducción es al rededor de 40% con las quimioterapias de inducción intensivas clásicas, existen otras técnicas más intensivas y más precoces que podrían ser más eficaces y que son en estudio (16). La cirugía es un acto mayor en el tratamiento, así que la consolidación por quimioterapia masiva asociando actualmente en Francia la administración de Misulban y de Melfalán seguido de un autotransplante .

Estadios 4 de menos de 1 año al momento del diagnóstico.

Su pronóstico es mejor de manera que existe un esfuerzo en evitar la quimioterapia intensiva en los pacientes que tienen una excelente respuesta a nivel de metástasis y que son fácilmente operables. Por el contrario los niños que necesitan alguna otra quimioterapia que aquella de primera línea para obtener la remisión completa de sus metástasis y/o aquellos que tienen una amplificación de N-myc se deben beneficiar de una quimioterapia intensa.

Estadios 4S:

Estas formas son muy particulares y caprichosas en su evolución. Es preferible que estos niños sean tratados por equipos especializados que son habituados a este tipo de patología y que observen paso a paso la regresión espontánea de las metástasis y/o del tumor primitivo sin quimioterapia (30 a 50% de los casos). Las formas graves de 4S necesitan un tratamiento de urgencia cuando el pronóstico vital inmediato está en peligro; en este caso una quimioterapia poco agresiva puede ser asociada o no, a una radioterapia hepática.

BILAN de Fin de Tratamiento y Seguimiento:

Formas localizadas y 4S:

Una vez que el tratamiento ha terminado, la obtención o la persistencia de la remisión completa deben ser afirmadas por los exámenes radiológicos del sitio primitivo, una scintigrafía MIBG y por una normalidad de las catecolaminas urinarias. En la ausencia de residuo, un seguimiento clínico y radiológico no invasivo es suficiente cada 2 meses durante el 1er año, después de manera más espaciada. Si existe un residuo tumoral que fija o no la MIBG y de tamaño pequeño, el tratamiento complementario no se justifica, el seguimiento del paciente debe ser realizado en forma más frecuente y el control radiológico a determinar según el tipo de residuo y su localización.

Formas Metastásicas:

Al final del tratamiento, se debe confirmar la persistencia de la remisión completa o establecer el nivel de remisión por un estudio extensivo del sitio primitivo, de la médula ósea, del esqueleto por MIBG y de la secreción de catecolaminas. El seguimiento comporta durante el primer año post-transplante los exámenes regulares que son realizados cada 3 meses, luego son espaciados en el 2do. año, y comportan el análisis medular (inmunocitología), MIBG, marcadores y estudio del sitio primitivo. La frecuencia del seguimiento posterior depende de cada centro especializado.

Resultados Terapéuticos Actuales

La probabilidad de sobrevida a largo plazo es de 90 a 100% en los estadios 1 y 2. Ella es de 80% para los estadios 3, sin duda debido a las mezclas en las estadísticas de pacientes con perfiles biológicos muy diferentes. En los estadios 4 de los mayores de 1 año al diagnóstico, la mejoría en relación a los años 1970 reside en el hecho que muchos pacientes en los que la remisión ha sido



obtenida pueden llevar una vida normal. La mediana de supervivencia ha aumentado en forma considerable. Sin embargo, la aparición de recaídas tardías y la toxicidad de los tratamientos explican una probabilidad de supervivencia a 5 años que permanece entre 12 y 38% según las características clínicas de pacientes y de los equipos tratantes. Un poco menos de la mitad de pacientes que logran una remisión completa son curados.

Perspectivas

- **Despistaje:** los nuevos estudios realizados en Europa y en América del Norte demuestran o no, la hipótesis bien fundada según la cual puede hacerse precozmente el diagnóstico y curar las formas que tienen un potencial agresivo.
- **Desescalada de tratamiento en las formas localizadas:** muchos estudios nacionales (Italia, Francia, Gran Bretaña) insisten en la necesidad de no sobretratar los pacientes en los cuales la cirugía podría ser el sólo acto terapéutico. Los criterios de abstención de la quimioterapia utilizados actualmente han sido largamente extendidos a la población de mayores de 1 año. Esta actitud abstencionista de los quimioterapeutas puede también hacer aparecer las formas biológicas particulares sin amplificación de un pronóstico intermedio, y que merecen una quimioterapia.
- **Modelización del efecto de dosis gracias a los factores de crecimiento:** la utilización de factores de crecimiento podría representar en los NBs lo que aportó la quimioterapia intensiva en las leucemias y los linfomas. En efecto, numerosos estudios sugieren que existe un efecto de dosis en el tratamiento del NB. La utilización ahora sistemática de G-CSF (Neupogen® ó Granocyte®), permite aumentar la relación dosis-intensidad (17), así como la introducción del concepto de quimioterapias intensivas repetidas; tal vez permitirá mejorar los resultados de supervivencia que poco se han modificado desde el salto observado luego de la introducción de quimioterapias masivas.

- Factores biológicos de pronóstico:

El conocimiento de la existencia de NBs con o sin amplificación del gen N-myc permitió la separación de entidades biológicas que son diferentes: en efecto, los tumores diploides con la pérdida del brazo corto del cromosoma 1 y amplificación de N-myc (Tipo 3) no tiene el mismo perfil de diferenciación, ni la misma capacidad de desarrollar metástasis o de recaer que los tumores triploides (Tipo 1). El análisis de estos elementos y las posibilidades de escapar a la quimioterapia permitirán modificar nuestra terapéutica de aquí a algunos años. Por último, el análisis del rol del contorno medular y del crecimiento de neuroblastos deberá permitir identificar los factores de crecimiento y será posible de contraatacar los efectos.

- Aportes de la inmunoterapia:

Porque ella reposa en el principio casi opuesto a la quimioterapia y que es posible postular una intervención inmunológica en la génesis de las regresiones tumorales espontáneas observadas en el período neonatal, la inmunoterapia adoptiva por la Interleukina 2 ha despertado esperanzas que han sido por el momento decepción (18). Sin embargo, los progresos en el análisis de las relaciones del sistema inmunitario de huésped-tumor que han sido realizados a la ocasión de diferentes investigaciones sobre los antígenos expresados por las células de NB permitirán utilizar en forma más precisa las asociaciones de citoquinas y de anticuerpos monoclonales (19), incluso esperar la posibilidad de una vaccinoterapia.

A continuación se esquematiza el Plan de Tratamiento de Neuroblastomas en 1998 en Francia



Esquema General de Tratamiento de Neuroblastomas en 1998 (FRANCIA)

NB localizado operable N-myc amplificado	CIRUGIA SOLA		
NB localizado inoperable N-myc no amplificado	QUIMIOTERAPIA Adaptada según la edad	CIRUGIA	QUIMIOTERAPIA Según la edad y el Estadío operatorio
NB localizado Inoperable N-myc amplificado	QUIMIOTERAPIA intensa cualquiera que sea la edad	CIRUGIA	QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA
NB metastásico De estadío 4S	SEGUIMIENTO o QUIMIOTERAPIA	CIRUGIA	
NB Metastásico De estadío 4 y < 1 año	QUIMIOTERAPIA INTENSA DE INDUCCION	CIRUGIA	CONSOLIDACION y Autotransplante N-myc amplificado
NB Metastásico De estadío 4 y > 1 año	QUIMIOTERAPIA INTENSA DE INDUCCION	CIRUGIA	CONSOLIDACION y Autotransplante

Bibliografía

1. G. Laureys, F. Speleman, G. Opdenakeker, et al. Constitutional translocation t(1;17) (p36;q12-21) in a patient with neuroblastoma. *Genes Chrom Cancer*, 2: 252-254, 1990.
2. H. Caron, P. Van Sluis, J. de Kraker, et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *New Engl. J Med*, 334: 225-230, 1996
3. G. Schleiermacher, O. Delattre, M. Peter, et al. Clinical relevance of loss of heterozygosity of the short arm of chromosome 1 in neuroblastoma: a single institution study. *Int J Cancer*, 69: 73-78, 1996.
4. R.C. Seeger, G.M. Brodeur, H. Sather, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastoma. *New Engl. J Med*, 313; 1111-1116, 1985.
5. T. Sawada, T. Sugimoto, T. Tanaka, et al. Number and cure rate of neuroblastoma cases detected by the mass screening in Japan: future aspect. *Med Pediatr Oncol*, 15: 14-17, 1987.
6. J. Esteve, L. Parker, P. Roy, et al. Is neuroblastoma screening evaluation needed and feasible? *Br. J. Cancer*, 71: 1125-1131, 1995.
7. G.M. Brodeur and A. Nakagawara. Molecular basis of clinical heterogeneity in neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 14: 111-116, 1992.
8. G.M. Brodeur, J. Pritchard, F. Berthold, et al. Revision of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*, 11: 1466-1477, 1993.
9. A. Nakagawara, M Arima-Nakagawara, NJ. Scavarda, et al. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome



- in human neuroblastoma. *New Engl J Med*, 328: 847-854, 1993.
10. P. Kogner, G. Barbany, C. Dominici, et al. Coexpression of messenger RNA for TRK proto-oncogene and low affinity nerve growth factor receptor in neuroblastoma with favorable prognosis. *Cancer res*, 53: 2044-2050, 1993.
 11. V. Combaret, C. Lasset, R. Bouvier, et al. Expression de CD44: un nouveau facteur pronostique pour le neuroblastome. *Bull Cancer*, 82: 131-136, 1995.
 12. J. Pritchard, T.J. Mc Elwain, J. Graham-Pole, et al. High dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for the treatment of advanced neuroblastoma. *Br. J Cancer*, 45: 86-94, 1982.
 13. T. Philip, J.M. Zucker, J.L. Bernard, et al. Improved survival at 2 and 5 years in the LMCE 1 unselected group of 72 children with stage IV neuroblastoma under 1 year of age at diagnosis: is cure possible in a small subgroup? *J Clin Oncol*, 9: 1037-1044, 1991.
 14. O. Hartmann E, Benhamou, F. Beaujean, et al. High-dose busulfan and cyclophosphamide with autologous marrow transplantation support in advanced malignancies in children: a phase II study. *J Clin Oncol*, 4: 1804-1810, 1986.
 15. B.H. Kushner, N.K. V. Cheung, M.P. LaQuaglia, et al. Survival from locally invasive or wide spread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol*, 14: 373-381, 1996.
 16. B.H. Kushner, La Quaglia MP, Bonilla Ma et al. Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2607-13.
 17. J.M. Michon, O. Hartmann, E. Bouffet, V. Meresse, C. Coze, H. Rubie, P. Bordigoni, E. Cattiaux, N. Ward, J.L. Bernard, J. Lemerle, JM Zucker and T. Philip. An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. *European Journal of Cancer*, Vol. 34; 1063-1069, 1998.
 18. S. Negrier, J. Michon, D. Floret, et al. Interleukin-2 and 1 Lymphokine-activated killers cells in 15 children with advanced metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 9: 1363-1370, 1991.
 19. J. Michon, S. Moutel, J. Barbet, et al. In vitro killing of neuroblastoma cells by neutrophils derived from G-CSF- treated cancer patients using an anti-GD2/anti-FcγRI bispecific antibody. *Blood*, 86: 1124-1130, 1995.

PUBLICACION DUPLICADA

Del Editor:

El standard de una publicación científica dicta que los artículos originales enviados para publicación no han sido publicados previamente ni están siendo considerados simultáneamente para su publicación en otra revista científica periódica. Los autores que envíen artículos para ser considerados en "ONCOLOGIA" serán recordados de este requerimiento al firmar la carta de exclusividad y la de cesión de los derechos de autor sobre la publicación enviada. La duplicación de una publicación es contraria a la ética que gobierna la disseminación de la información científica y los autores de trabajos científicos deben estar conscientes de que esta conducta es inaceptable.

