



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados del tratamiento de niños con neuroblastoma en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Luis Enrique Juárez-Villegas^{a,*}, Marta Zapata-Tarrés^b, Pablo Lezama-del Valle^c y Elías Viramontes-Alma de Coral^d

^aDepartamento de Oncología, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, México D.F., México

^bServicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., México

^cJefatura del Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, México D.F., México

^dLicenciada en Enfermería, Universidad Autónoma de Nayarit, Nayarit, México

PALABRAS CLAVE

Neuroblastoma;
Niños; Tratamiento;
México.

Resumen

Introducción: El neuroblastoma (NB) es el tumor maligno extracraneal más frecuente en la edad pediátrica. Los avances en cuanto a la mejoría de la supervivencia de los pacientes con NB no han sido tan sorprendentes como en otras neoplasias malignas. Nuestro objetivo fue describir a los pacientes con NB del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG) y su evolución. **Material y métodos:** Se incluyeron niños de 0 a 18 años que se diagnosticaron con NB en el HIMFG, de enero de 2002 a diciembre de 2011. Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y descriptivo analizando las variables demográficas y tasas de sobrevida a través de curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Se analizaron los expedientes de 64 pacientes consecutivos. El 73.4% presentó metástasis al diagnóstico (médula ósea 23.4%, hígado 18.8%, hueso 17.2%, 4.7% sistema nervioso central y el 9.4% en otros sitios). El 87.5% de los pacientes fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante. La supervivencia global de los pacientes con E4 fue de 50% a 120 meses, con E3 de 76.5% a 110 meses, los de etapa 1, 2 y 4S 100% a 120 meses.

Conclusiones: En el HIMFG 3 cuartas partes de los pacientes con NB se presentan con enfermedad metastásica. Los factores pronósticos basados en características clínicas siguen siendo vigentes en nuestro medio.

* Autor para correspondencia: Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: (55) 5228 9917, ext. 2124. Fax: (55) 5761 8974. Celular: (044) 5554060457. Correo electrónico: luisjuarezvillegas@gmail.com (Luis Enrique Juárez-Villegas).

KEYWORDS

Neuroblastoma;
Children; Treatment;
Mexico.

Treatment results of children with neuroblastoma in the *Hospital Infantil de México "Federico Gómez"***Abstract**

Introduction: Neuroblastoma (NB) is the most frequent extracranial malignant tumor in childhood. There are not successfully advances in survival of patients with NB like in another cancer. We describe results of patients with NB from *Hospital Infantil de México "Federico Gómez"* (HIMFG).

Material and methods: We included patients with NB from 0 to 18 years old of HIMFG, diagnosed from January 2002 to December 2011. We analyzed demographic features and survival by Kaplan-Meier curves.

Results: We analyzed 64 consecutive patient's files. The 73.4% of patients have metastatic disease at diagnosis (bone marrow 23.4%, liver 18.8%, bone 17.2%, 4.7% central nervous system, and other sites 9.4%). Neoadjuvant chemotherapy was used in 87.5% of patients. The 120 months overall survival of E1, E2, E4s was 100% and for E4 patients was 50%.

Conclusions: Three quarters of patients with NB present with metastatic disease at the HIMFG. The prognostic factors based on clinical features are still useful in our country.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El neuroblastoma (NB) es el tumor maligno extracranial más frecuente en la edad pediátrica, es un tumor derivado de las células primordiales de la cresta neural. Este origen así como los patrones de migración de los neuroblastos durante el desarrollo fetal, explican los múltiples sitios anatómicos donde puede presentarse el tumor primario¹. El NB puede presentar características biológicas y clínicas diversas, que van de la regresión espontánea a la enfermedad metastásica diseminada^{2,3}.

Los avances en cuanto a la mejoría de la supervivencia de los pacientes con NB no han sido tan sorprendentes como en otras neoplasias malignas; sobre todo en aquellos que lo presentan después del primer año de vida o tienen tumores metastásicos; sin embargo, se han logrado identificar factores pronósticos basados en hallazgos biológicos, clínicos y genéticos.

El NB es un tumor de la edad pediátrica, de tal forma que el 97% de los pacientes es diagnosticado antes de los 10 años de edad, la edad media al diagnóstico es de 22 meses¹. Se presenta en la misma proporción en niños que en niñas. Debido a que el NB puede originarse en cualquier sitio a lo largo del sistema nervioso simpático, la localización es variada y cambia con la edad.

La estatificación de este tumor ha sido motivo de varias propuestas, las cuales revelan el sentido de confusión en aras de encontrar una clasificación que simplifique la historia natural de la enfermedad, la biología del tumor y los factores pronósticos que permitan al clínico ajustar en cada caso un estadio correcto. Con la intención de uniformar tanto el diagnóstico como los resultados de los diferentes estudios realizados en los pacientes con NB se ha decidido utilizar la estatificación revisada por el sistema de estatificación internacional de NB, que está basada en la evaluación clínica, radiográfica y quirúrgica⁴. Los 3 factores

pronósticos clínicos principales son la edad del paciente, la etapa al diagnóstico y el sitio del tumor primario. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años en pacientes con etapas 1, 2 y 4S es de 75% a 90%, mientras que para las etapas 3 y 4 depende de la edad; pacientes con etapa 3 menores de 1 año de edad, tienen entre 80% y 90% de posibilidades de curación y con etapa 4 las posibilidades se refieren entre 60% y 75%^{5,6}. La amplificación de MYCN en células tumorales se encuentra generalmente en pacientes con tumores en etapas avanzadas y se asocia a rápida progresión del tumor y a mal pronóstico independientemente de la edad o etapa del paciente⁷. La delección del cromosoma 1p se ha encontrado en varios estudios como factor de mal pronóstico; la asociación de la delección del 1p con la amplificación de MYCN es muy alta⁸.

El tratamiento del NB comprende las 3 estrategias terapéuticas principales en el manejo del paciente pediátrico con cáncer, que son la cirugía, quimioterapia y radioterapia. La función de cada una de ellas está determinada por la historia natural de cada uno de los casos considerando la etapa, la edad y las características biológicas.

En la actualidad se considera que esas 3 estrategias deben ser complementadas con inmunoterapia, medicina nuclear y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en etapas avanzadas del tumor o en caso de recaída.

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) se emplea un esquema de quimioterapia basado en los esquemas del POG 8104 y 8441, para etapas 1-2 y 3-4, respectivamente^{9,10} (tabla 1).

Este estudio presenta las características demográficas y resultados del tratamiento en niños con NB tratados en el HIMFG.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y longitudinal. Incluimos a todos los pacientes con diagnóstico

Tabla 1 Esquemas de quimioterapia adaptados al riego, empleados en el tratamiento de pacientes con neuroblastoma en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Esquema para etapas 1 y 2											
Días	1	2	3	4	5	6	7	8	22	23	24
	o	o	o	o	o	o	o	+	❖	★	★
o	Ciclofosfamida 150 mg/m ²										
+	Doxorrubicina 35 mg/m ²										
❖	Cisplatino 90 mg/m ²										
★	Etopósido 100 mg/m ²										
El esquema se repite por 4 veces											
Esquema para etapas 3 y 4											
Brazo A						Brazo B					
Días	1	2	3	22	23	24	25	26			
	❖	❖	❖	❖	❖	⊙	⊙	⊙			
❖	Ciclofosfamida 2 g/m ²										
❖	Cisplatino 100 mg/m ²										
❖	Doxorrubicina 40 mg/m ²										
⊙	Etopósido 150 mg/m ²										
Se alterna brazo A y B cada 3 semanas por 4 veces cada uno											

y tratamiento en el HIMFG entre enero de 2002 y diciembre de 2011. Todos tenían el diagnóstico confirmado de NB, eran menores de 18 años de edad y de cualquier género. Se analizaron las variables de edad, sexo, sitio primario, etapa, tratamiento, recaída, estado actual. La supervivencia global y libre de enfermedad se analizó a través de las curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

Se analizaron los expedientes de 64 pacientes consecutivos (tabla 2). El 57.8% fueron masculinos con una relación niño:niña de 1.36:1. La edad promedio al diagnóstico fue 69.23 meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 183.

La distribución de acuerdo al sitio primario fue la siguiente: suprarrenal en 29 casos (45.3%), retroperitoneal en 16 casos (25%), paraespinal en 7 casos (10.9%), cervical en un caso (1.6%), mediastinal en 10 casos (15.6%) y pélvico en un caso (1.6%).

Los síntomas principales al diagnóstico fueron presencia de tumor en 59 pacientes (92.2%), fiebre en 20 casos (31.3%), dolor en 45 casos (70.3%), manifestaciones hematológicas en 12 (18.8%), síndrome de vena cava superior en 2 casos (3.1%), síndrome de Kinsbourne en 3 pacientes (4.7%), ojos de mapache en uno (1.6%) y síndrome de Pepper en un paciente (1.16%).

Tabla 2 Características de los pacientes con neuroblastoma en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", 2006-2011

Característica clínica N=64	N	Porcentaje (%)
Edad en meses (media)	69.23	
Mínimo-máximo	(2-183)	
Sexo		
Masculino	37	57.8
Síntomas al diagnóstico		
Masa palpable	59	92.2
Fiebre	20	31.3
Dolor	45	70.3
Manifestaciones hematológicas	12	18.8
Síndrome de vena cava superior	2	3.1
Síndrome de Kinsbourne	3	4.7
Ojos de mapache	1	1.6
Síndrome de Pepper	1	1.6
Sitio primario		
Suprarrenal	29	45.3
Retroperitoneal	16	25
Paraespinal	7	10.9
Cervical	1	1.6
Mediastinal	10	15.6
Pélvico	1	1.6
Etapa		
E1	5	7.8
E2	6	9.4
E3	17	26.6
E4	35	54.7
E4S	1	1.6
Estado actual		
Vivo sin enfermedad	10	15.6
Vivo con enfermedad	33	51.6
Muerto con enfermedad	7	10.9
Muerto por progresión	14	21.9
Histología		
Neuroblastoma indiferenciado	23	36
Neuroblastoma parcialmente diferenciado	25	39
Neuroblastoma diferenciado	14	22
Ganglioneuroblastoma	2	3

El abordaje al diagnóstico del paciente fue biopsia en el 64% y resección completa inicial en el 26%.

El subtipo histológico descrito fue 36% indiferenciado, 39% parcialmente diferenciado, 22% diferenciado y ganglioneuroblastoma 3%. La distribución por etapas fue la siguiente: E1 7.8%, E2 9.4%, E3 26.6%, E4 54.7% y E4S 1.6%.

El 73.4% presentó metástasis al diagnóstico (médula ósea 23.4%, hígado 18.8%, hueso 17.2%, sistema nervioso central 4.7% y el 9.4% en otros sitios). El 87.5% de los pacientes fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante. El 7.8% recibieron radioterapia como parte de la consolidación del tratamiento, 3.1% recibió radioterapia como paliación y el resto no se radió.

La supervivencia global de los pacientes con E4 fue de 50% a 120 meses, con E3 de 76.5% a 110 meses, los de etapa 1, 2 y 4S 100% a 120 meses (fig. 1).

El estado actual de los pacientes al momento del corte fue el siguiente: vivo sin enfermedad (15.6%), vivo con enfermedad (51.6%), muerto con enfermedad por toxicidad (10.9%) y muerto por progresión (21.9%). En este grupo de pacientes no se detectó ningún caso de abandono.

Discusión

Actualmente se reportan tasas de curación de más del 81% para la mayoría de las neoplasias malignas en la edad pediátrica; aunque siguen existiendo diferencias sustanciales relacionadas a factores como el origen de los pacientes, por ejemplo, esta supervivencia libre de enfermedad a 5 años (81%) no es la misma que en pacientes hispanos en Estados Unidos (74%)¹¹.

De la misma forma entre los diferentes tipos de cáncer en la niñez se reportan resultados muy diferentes; mientras que el tumor de Wilms alcanza tasas de curación por arriba del 90% independientemente de la etapa, en el NB avanzado no se alcanza más del 40% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años, ni en las mejores series¹.

La presentación clínica del NB es muy variable y puede manifestarse como un tumor que remite espontáneamente o como un tumor metastásico. Además, presenta grados de diferenciación y maduración celular que le confieren características biológicas muy variables, presentando una amplia gama de manifestaciones. Estas características son importantes, ya que la variabilidad en la biología del NB influye de manera determinante en el pronóstico. Por ejemplo, los NB que se presentan en pacientes menores de un año, tienen un pronóstico favorable, casi de manera independiente de la etapa. En contraparte, los pacientes mayores de 18 meses con NB en etapa 4, tienen tasas de supervivencia libre de enfermedad muy bajas.

Se ha relacionado desde hace más de 20 años al gen *MYCN* con el pronóstico del NB. La amplificación de más de 10

copias de este gen se ha asociado a mal pronóstico independientemente de la etapa, aunque normalmente se encuentran más copias en etapas 3 y 4¹². Este oncogén es identificado a través de cariotipo; sin embargo este debe ser realizado en la muestra del tumor, actualmente en nuestro país este método diagnóstico no está generalizado.

Se considera al *MYCN* como el principal factor pronóstico en pacientes con NB, seguido de la edad, etapa y otras variables clínicas y de laboratorio. Estos factores se encuentran íntimamente relacionados entre sí, de tal forma que un NB en etapa 1 normalmente no presenta amplificación de *MYCN* y regularmente se presenta en paciente de menor edad, en contraparte los tumores en etapa 4 se asocian a mayor número de copias de *MYCN* y a edades mayores de 18 meses.

En la mayor parte del país, como en el HIMFG no contamos con la determinación de *MYCN* en el tejido del NB, por lo tanto hasta este momento no se pueden estandarizar los factores pronósticos como en centros que tratan niños con cáncer en otros países. Sin embargo, hemos encontrado que el empleo de los factores pronósticos clínicos nos han reportado resultados parecidos a los referidos por grupos que si emplean la determinación de *MYCN*.

La determinación del pronóstico la establecemos principalmente en relación a la edad y etapa clínica del tumor. Con estos criterios hemos alcanzado supervivencia similar a la reportada en la literatura a pesar de no contar con la caracterización genética del NB; así, los pacientes con etapas 1, 2 y 4S alcanzan supervivencia del 100% a 120 meses y los pacientes con etapa 4 logran el 50% al mismo tiempo de seguimiento. Una parte de este grupo de pacientes (E4) aún se encuentra en tratamiento debido a que tomamos como seguimiento un año únicamente, lo que podría sesgar los resultados. En la figura 2 se muestra la supervivencia libre de recaída de los pacientes analizados, en esta se observa cómo se mantiene alta la supervivencia de los pacientes con etapas tempranas. En contraste, los pacientes con etapas 3 y 4, presentan una disminución de la supervivencia ligada a la presencia de recaída; sin embargo, esta recaída se presenta de manera tardía en un gran número de pacientes. Esto favorece la administración de un nuevo esquema de quimioterapia, con el que los pacientes mantienen condiciones clínicas estables, llegando incluso a completar dicho esquema.

Consideramos que uno de los factores que favorecieron la evolución de nuestros pacientes fue el abordaje quirúrgico oportuno, que aunque no se refiere como factor pronóstico determinante de la supervivencia, en nuestra experiencia si puede modificar la evolución y consecuentemente el pronóstico de los pacientes con NB. En un reporte futuro se analizará la influencia que tiene la resección oportuna del tumor residual en la supervivencia de los pacientes con NB en etapas avanzadas.

El hecho de no contar con la determinación de factores genéticos no influye en la evolución y supervivencia de nuestros pacientes; sin embargo, esto no impide que en un futuro cercano contemos con la totalidad de estudios diagnósticos en nuestros pacientes para mejorar nuestra atención, tratamiento y supervivencia. Pero, consideramos que en centros como el nuestro, los factores pronósticos clínicos y de laboratorio siguen teniendo demasiada importancia para el manejo de pacientes con NB.

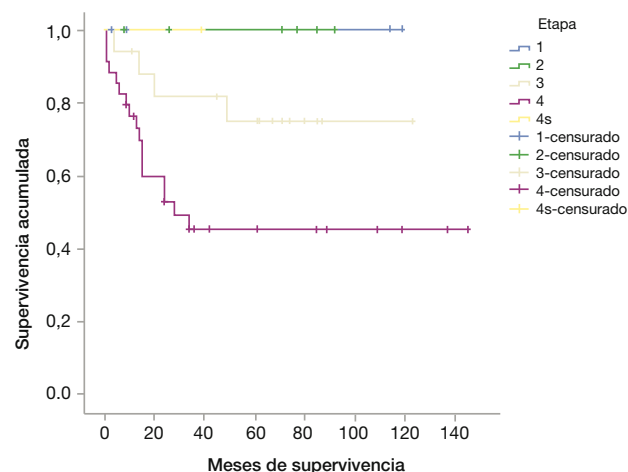


Figura 1 Supervivencia global de los 64 pacientes con neuroblastoma analizados en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

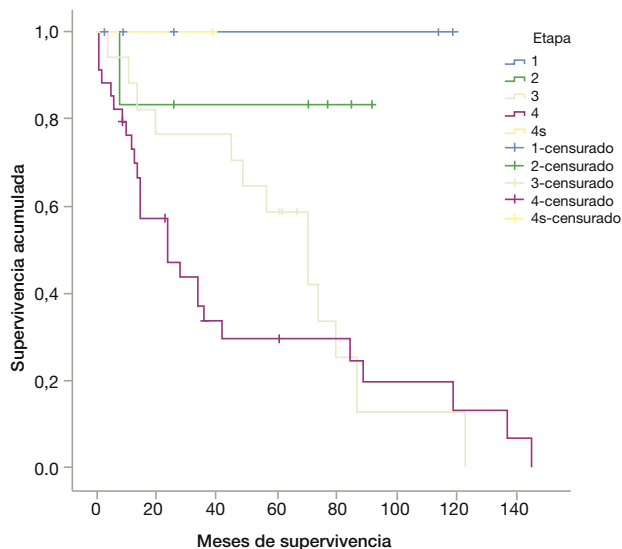


Figura 2 Supervivencia libre de recaída de los 64 pacientes con neuroblastoma ajustado por etapa.

Conclusiones

En el HIMFG, 3 cuartas partes de los pacientes con NB se presentan con enfermedad metastásica. Los factores pronósticos basados en características clínicas siguen siendo vigentes en nuestro medio y muestran que en países sin todos los recursos para realizar estudios citogenéticos, es posible tener sobrevidas aceptables en los pacientes basándonos en la clínica.

Esto no debe eliminar el esfuerzo por luchar en conseguir lo necesario para caracterizar de la mejor manera a todos los pacientes, para en un futuro lograr que todos tengan acceso a la mejor opción de tratamiento.

Aún en pacientes con recaída, las posibilidades de control de la enfermedad son altas, lo que permitiría emplear nuevas estrategias terapéuticas, como la inmunoterapia y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, et al. Neuroblastoma. In: Poplack DG, Pizzo PA, editors. Principles and Practice of pediatric oncology, 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 886-922.
2. Beckwith J, Perrin E. In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol* 1963;43:1089.
3. Ikeda Y, Lister J, Bouton JM, et al. Congenital neuroblastoma, neuroblastoma in situ, and the normal fetal development of the adrenal. *J Pediatr Surg* 1981;16:636.
4. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466.
5. Jereb B, Bretsky SS, Vogel R, et al. Age and prognosis in neuroblastoma: review of 112 patients younger than 2 years. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;6:233.
6. Coldman AJ, Fryer CJH, Elwood JM, et al. Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis. *Cancer* 1980;46:1896.
7. Chan HS, Gallie BL, DeBoer G, et al. MYCN protein expression as a predictor of neuroblastoma prognosis. *Clin Cancer Res* 1997;3:1699-706.
8. Carén H, Fransson S, Ejekär K, et al. Genetic and epigenetic changes in the common 1p36 deletion in neuroblastoma tumours. *Br J Cancer* 2007;97:1416-1424.
9. Castleberry RP, Shuster JJ, Smith EI. The Pediatric Oncology Group experience with the international staging system criteria for neuroblastoma. Member Institutions of the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:2378-2381.
10. Shuster JJ, Cantor AB, McWilliams N, et al. The prognostic significance of autologous bone marrow transplant in advanced neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991;9:1045-1049.
11. Bathia S. Disparities in Cancer Outcomes: Lessons Learned from Children with Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:994-1002.
12. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985;313:1111-1116.