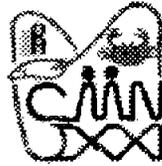


112415



PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
CMN SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

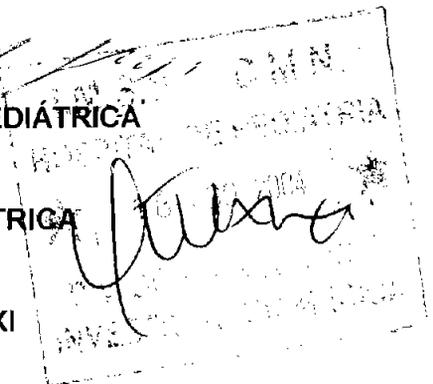
TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA:

"TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS CON
 I^{131} -METAYODOBENCILGUANIDINA Y QUIMIOTERAPIA "

PRESENTA:
DR VOLKMAR WENZKE DEL ANGEL
MÉDICO EGRESADO DE
LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR:
DR. HUGO RIVERA MÁRQUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

SEDE:
DEPARTAMENTOS DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
Y MEDICINA NUCLEAR
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: VOLKMAR WANDZKE
DEL ANGEL

FECHA: 18-8-2004

FIRMA: Volkmar Wandzke

ESTAMPADO
DE LA BIBLIOTECA

DEDICATORIA:

A mi mamá:

Que con todo su amor, paciencia y dedicación luchó siempre para que llegara yo a ser un hombre de bien y que me enseñó que la tenacidad y la perseverancia nos hace alcanzar todas las metas que nos proponemos a lo largo de la vida.

A mis tías Flora, Mine y Tere:

Que siempre estuvieron al lado de mi mamá brindándome todo su cariño y apoyo como a un hijo, enseñándome que esforzándonos mucho y creyendo en Dios, nuestro señor, nada es imposible.

A mi esposa Paty:

Por todo su amor y comprensión, por estar conmigo en todos los buenos y malos momentos, por haberme enseñado que su amor es el regalo más bello que Dios me ha dado.

A mi mamá Telle, mi papá, Sor Anunciata y mi amigo Poncho:

Que desde donde se encuentran no me abandonan ni un solo momento y a quienes llevo en lo más profundo de mi corazón.

A mi bebé que viene en camino y los que llegarán después:

Por ser mi nuevo motivo de vivir, de luchar en la vida, de ser siempre mejor y de nunca caer vencido a pesar de todas las adversidades.

A mis hermanos Sabine y Heini:

Porque nunca es tarde para ser felices y formar una pequeña gran familia.

A mis maestros de Oncología Pediátrica:

Por haberme enseñado que la sonrisa de los niños con cáncer llenará mi corazón para toda la vida para llevar a cabo esta maravillosa misión con ellos.

A los niños con cáncer del Hospital de Pediatría:

Por todo su cariño y su confianza, por siempre haberme permitido aprender y leer en sus caritas el libro abierto de la Pediatría y la Oncología.

I. ANTECEDENTES Y MARCO DE REFERENCIA

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en Pediatría, ocupando del 8 a 10% de todos los cánceres en esta edad (1) La prevalencia es de un caso por cada 7,000 nacidos vivos, con una incidencia anual en Estados Unidos de 8.3 por millón y una incidencia anual de 3.88 por millón en menores de un año y de 2.2 por millón en el total de los menores de 15 años de edad (2,3). En México ocupa el tercer lugar dentro de las neoplasias malignas y el 2º lugar en frecuencia dentro de los tumores sólidos, después de los tumores de Sistema Nervioso Central. El Neuroblastoma pertenece a los tumores del sistema nervioso simpático con una tasa de 3.0×10^6 (4).

El neuroblastoma tiene dos picos de frecuencia en su presentación, el primero es antes del primer año de vida y el segundo entre los dos y cuatro años, con una edad media de presentación al diagnóstico de 22 meses, por lo que el 80% de los casos se diagnostica menores de cuatro años de edad y el 36% en menores de un año. Es el único tumor maligno del cual se reportan casos aislados de maduración espontánea después del tratamiento quirúrgico del tumor primario, aunque en México no se ha visto este fenómeno en estadios avanzados (5).

La etiología del neuroblastoma es desconocida. Se asocia a algunas entidades clínicas como el síndrome de hidantoína fetal, de fenobarbital y el alcoholofetal (6-7).

También existe relación con el trabajo de los padres, cuando estos laboran con campos electromagnéticos, en compañías aeronáuticas y con derivados de hidrocarburos. Las alteraciones genéticas están bien

documentadas encontrándose mutaciones germinales hasta en un 22% de los pacientes. Un subgrupo de pacientes con neuroblastoma presenta un patrón autosómico dominante (8) manifestado frecuentemente por la delección del brazo corto del cromosoma 1 mientras que otras translocaciones que involucran a este último con el cromosoma 10 y 17 son habituales. Los pacientes con alteraciones genéticas tienen una presentación mas temprana con una edad media al diagnóstico entre 9 y 22 meses. También se ha asociado a facomatosis y de éstas a neurofibromatosis tipo I y con enfermedad de Hirschsprung (9).

Las manifestaciones clínicas dependen de la edad y del sitio del tumor primario, pudiéndose presentar en cualquier sitio donde exista tejido del Sistema Nervioso Simpático. El lugar más común de presentación es el abdomen, donde las glándulas suprarrenales están afectadas en el 40% de todos los casos y los ganglios paraespinales en un 25%. En el 1% de los casos no se encuentra el sitio de tumor primario (10, 11).

La presencia de una masa abdominal es el signo más frecuente. También se puede encontrar una masa en mediastino posterior. Existen múltiples síndromes clínicos asociados como son: El síndrome de Horner dado por compresión del ganglio estrellado en los casos en los que el origen es mediastinal, y se caracteriza por enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis. Los tumores paraespinales pueden ocasionar síndrome de compresión radicular condicionando bloqueo radicular y/o medular produciendo dolor e incluso parálisis. Los nódulos subcutáneos son exclusivos de los lactantes caracterizados por pequeñas tumoraciones de 1 a 3 cm distribuidas en el tronco de consistencia aumentada, de coloración violácea y que a la compresión puede liberar catecolaminas con los efectos cardiovasculares de

estas aminas. También se puede observar el síndrome de Pepper caracterizado por enfermedad metastásica masiva a hígado con dificultad respiratoria secundaria. El síndrome de opsoclonus-mioclonus se encuentra hasta en 4% manifestado por la presencia de opsoclonus y mioclonus sincrónico o heterocrono con la aparición de la enfermedad maligna. La afección de hueso y médula ósea provocará dolor óseo como manifestación llamado síndrome de Hutchinson. Por último el síndrome Kerner-Morrison con diarrea acuosa secundaria a elevación de los niveles plasmáticos del péptido intestinal vasoactivo (9, 12, 13, 14).

Los criterios diagnósticos son:

1. Un diagnóstico histológico inequívoco por microscopia de luz por un patólogo experto, con o sin microscopia electrónica o inmunohistoquímica
2. Por un incremento de catecolaminas urinarias con aspirado de médula ósea conteniendo células inequívocas de neuroblastoma (15).

Dentro de la evaluación diagnostica se requiere de la evaluación genética. Los estudios de extensión que deben de realizarse posterior al diagnóstico histopatológico son la tomografía computada del sitio afectado, serie ósea metastásica, gamagrafía con I¹³¹-Metayodobencilguanidina así como catecolaminas urinarias (ácido homovanílico y ácido vanililmandélico).

Los pacientes diagnosticados con neuroblastoma son estadificados de acuerdo a los criterios propuestos por la Dra Evans y adoptados en el Children's Cancer Study Group (16):

Estadio I. Tumor confinado al órgano o estructura de origen.

Estadio II. Tumor confinado al órgano o estructura de origen con afección de tejidos adyacentes pero sin rebasar la línea media.

Estadio III. Tumor que se extiende más allá de la línea media.

Estadio IV. Enfermedad con metástasis que involucran hueso, médula ósea y grupos de nódulos linfáticos distantes.

Estadio IV s. Pacientes definidos en Estadio I ó II, en etapa de lactantes, con enfermedad en hígado y/o piel y/o médula ósea.

El pronóstico depende de variables clínicas, marcadores genéticos, clasificación patológica y marcadores séricos. Dentro de las variables clínicas importan el estadio, la edad al diagnóstico (menores de un año tienen mejor pronóstico) y el sitio primario (los pacientes con tumores primarios suprarrenales tiene peor pronóstico) (9). De los marcadores genéticos, el índice de ADN elevado se asocia a buen pronóstico al igual que la hiperdiploidía, un número mayor a 10 copias de N-myc se asocia a enfermedad avanzada. En cuanto a los marcadores séricos se toman en cuenta los niveles de ferritina (niveles elevados sugieren mal pronóstico), la deshidrogenasa láctica (se relaciona con una replicación tumoral elevada y por lo tanto a estadios avanzados) y anticuerpos monoclonales como el G-D2 (9).

El manejo de estos pacientes es multidisciplinario siendo las modalidades terapéuticas tradicionalmente empleadas la cirugía, quimioterapia y radioterapia. Los pacientes con estadio I al diagnóstico requieren exclusivamente el manejo quirúrgico. Los pacientes con estadio II requieren manejo quirúrgico y quimioterapia por un promedio de 3 a 6 meses con los siguientes fármacos: ciclofosfamida y adriamicina. Se obtienen buenos resultados y sobrevividas superiores al 80% a 5 años sin efectos tóxicos severos (17-18).

Los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (III y IV), no obstante los esfuerzos realizados, continúan con sobrevividas pobres, inferiores en la mayoría de las series al 40% (9, 19, 20). Dado lo anterior se han iniciado

tratamientos coordinados utilizando regímenes de quimioterapia con multiagentes y a dosis intensificadas auxiliándose de trasplante de médula ósea como rescate. También se utiliza la radioterapia y entre sus modalidades las dosis terapéuticas de I^{131} -Metayodobencilguanidina con el fin no sólo de disminuir la masa tumoral, sino también de provocar maduración de las células neoplásicas (9).

El neuroblastoma localizado es actualmente curable en gran medida, no así los casos de enfermedad avanzada con los que existe una diferencia abismal. A pesar del uso de agresivos regímenes de tratamiento, la supervivencia de este último grupo de pacientes es menor al 15%. Las modalidades terapéuticas actuales han llevado a mejorar los índices de respuesta y la supervivencia a corto plazo, pero la mayoría de los pacientes recaen en un lapso de pocos meses. La terapia de consolidación con regímenes mieloablativos de radioquimioterapia, seguidos de trasplante autólogo o alogénico de médula ósea han sido utilizados en diversos centros, pero los resultados a largo plazo son en general desalentadores (19).

El mayor problema en el tratamiento del neuroblastoma parece ser la persistencia de clones resistentes a drogas antineoplásicas. Los tumores malignos agresivos tales como el neuroblastoma poseen subpoblaciones de células tumorales heterogéneas y fenotípicamente diversas con sensibilidad heterogénea a la radio y quimioterapia, aún en un mismo tumor (21). Las poblaciones celulares residuales que son resistentes a la quimioterapia después del tratamiento inicial continúan proliferando y expandiendo sus clones, siendo responsables de las recaídas, ante las cuales la mayor parte de los más recientes regímenes de tratamiento parecen ser eficaces en forma mínima (20). En cualquier intento de mejorar los resultados a largo plazo en el

neuroblastoma avanzado, es esencial prevenir el surgimiento de clonas resistentes y eliminar las que ya se encuentren presentes al momento del diagnóstico o que se desarrollan durante el tratamiento. (22).

Tanto las consideraciones biológicas como las clínicas sugieren la mejor manera de alcanzar estas metas. De acuerdo a la hipótesis de Goldie-Coldman, el riesgo de la resistencia de las células tumorales a drogas disminuye por una citorreducción rápida aunado al uso de drogas que no produzcan resistencia cruzada. Más aún, la hipótesis de Goldie Coldman asume que el beneficio se deriva de la combinación de quimio y radioterapia (19, 21). Este modelo experimental predice que el uso de modalidades de tratamiento que no tienen resistencia cruzada, tales como la quimioterapia combinada y la radioterapia, administradas juntas en la manera de lo posible, podrían ser la estrategia óptima de tratamiento para tumores malignos altamente agresivos. El neuroblastoma es un tumor radiosensible, así como altamente maligno. Diversos estudios sugieren que tanto en niños como en adultos con cáncer, la citorreducción inicial importante de las clonas resistentes puede ser crucial. Por lo tanto sería muy razonable utilizar inicialmente todas las drogas disponibles a la dosis máxima tolerada para mejorar el pronóstico final de niños con neuroblastoma en estadios avanzados (21, 23, 24).

Ya sea para control local de la enfermedad o como irradiación corporal total, la radioterapia ha mostrado ser efectiva para el neuroblastoma. Deberían esperarse grandes avances en el uso de radioterapia a dosis altas, pero la utilización de tales dosis ha sido limitada a la tolerancia del huésped.

La I^{131} -Metayodobencilguanidina, (I^{131} I-MIBG) es una catecolamina análoga, la cual es transportada en forma activa y almacenada en el tejido simpático (25). La I^{131} -MIBG tiene una estructura química similar a la de la

norepinefrina y es concentrada en las células del tejido simpaticomedular mediante un mecanismo activo y depositado en vesículas de almacenamiento. Tiene un papel bien definido en el diagnóstico y tratamiento de tumores derivados de la cresta neural con una sensibilidad del 81 al 96% y una especificidad del 95 al 100% en feocromocitoma y paraganglioma. La I-¹³¹MIBG fue marcada originalmente con un radionúclido, formando la I¹³¹-MIBG. Pronto se observó el potencial de este compuesto como vector para incorporar el compuesto radioactivo a las células del neuroblastoma y fue introducida para uso clínico en 1981 (25).

La I-¹³¹ MIBG ha sido utilizada en el tratamiento de los siguientes tumores: 1) Feocromocitoma, 2) Neuroblastoma, 3) Paraganglioma, 4) Tumor carcinoide y 4) Carcinoma medular de tiroides.

De esta forma el gamagrama con I¹³¹-MIBG se convirtió en la herramienta más específica y una de las más efectivas para hacer el diagnóstico de neuroblastoma y estadificarlo, debido a su capacidad de concentrarse en las células del neuroblastoma. Se encontró además que la ¹³¹I-MIBG era capaz de liberar selectivamente dosis altas de radiación a las células del neuroblastoma tanto en el tumor primario con en las lesiones metastásicas. Dos consensos internacionales realizados en la Universidad Católica de Roma en 1986 y 1991 trataron de determinar los progresos realizados en varias instituciones alrededor del mundo que habían utilizado I¹³¹-MIBG para el manejo de neuroblastoma avanzado, reportando datos de aproximadamente 80 a 250 pacientes, respectivamente (26, 27). La mayoría de los niños tenían tumores muy avanzados, resistentes e intensamente pretratados. Se observaron respuestas objetivas a la ¹³¹I-MIBG en aproximadamente 50% de

los pacientes, siendo la mayoría de éstas remisiones parciales. La toxicidad hematológica representó el único efecto secundario significativo, la cual se observó principalmente en pacientes que con tumores resistentes que habían recibido tratamiento intensivo previamente, con infiltración masiva a la médula ósea. Estos alentadores resultados han sido confirmados en varios estudios más recientes. (20, 21, 24, 28, 29, 30, 31).

Sin embargo, existen algunos puntos y parámetros esenciales para optimizar el tratamiento con I^{131} -MIBG que no han sido adecuadamente investigados, tales como la dosis, la duración de la infusión y el intervalo de los ciclos. No se han realizado estudios prospectivos y controlados con I^{131} -MIBG para identificar un grupo de pacientes que podrían beneficiarse particularmente de esta modalidad de tratamiento. La falta de estudios más extensos que investiguen estos problemas tiene varias explicaciones. Una de ellas es el limitado número de centros de medicina nuclear especializados y bien equipados en el mundo. Además existe una limitación logística de suma importancia relacionada con la obtención de esta cara droga en un lapso razonable de tiempo, ya que los pacientes con neuroblastoma se encuentran con enfermedad progresiva al momento del tratamiento. A pesar de estas limitaciones, los resultados terapéuticos a corto plazo en pacientes con recaída o enfermedad refractaria han sido satisfactorios en general, aunque aparentemente no se ha alcanzado un beneficio en la sobrevida mediante la utilización de I^{131} -MIBG en forma aislada para aquellos pacientes con neuroblastomas refractarios. Se ha intentado el tratamiento combinado con I^{131} -MIBG con oxígeno en condiciones hiperbáricas, utilizado como un potencializador de la radiación en neuroblastomas estadio IV. Los resultados son prometedores, pero no se ha hecho un seguimiento a largo plazo hasta el momento (32).

También se ha intentado la combinación de I^{131} -MIBG a altas dosis, con quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de médula ósea (33). Sin embargo actualmente es extremadamente difícil evaluar el probable papel de la I^{131} -MIBG en un régimen multimodal con múltiples drogas tanto a corto como a largo plazo, debido al reducido número de pacientes a los que se ha estudiado de esta forma, además de que la toxicidad asociada ha sido muy severa.

Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento apoyan la utilización de este radiofármaco en el tratamiento de los pacientes pediátricos con neuroblastoma en estadios avanzados IV y IVs, en donde se encuentra indicado, así como en pacientes con mala respuesta a la quimioterapia y/o radioterapia, aunque existen algunos protocolos de utilización de tratamiento como primera línea aun bajo evaluación (19, 20, 21, 24, 28, 29, 30, 31).

La aplicación de este medicamento es por vía intravenosa, administrándose una actividad de I^{131} -MIBG de 100 a 300 mCi debiéndose proteger tiroides con la administración por vía oral de lugol para realizar el bloqueo y evitar hipotiroidismo secundario a su administración.

Su eliminación es por vía renal del 85% de la dosis en los primeros 4 días (55% en las primeras 24 hrs.) y 1 a 4 % es eliminado vía fecal. El paciente debe quedar aislado por 4 a 6 días, dependiendo de la legislación local. En el caso de los niños, los padres participan en el cuidado de los mismos (20).

Normalmente la administración de I^{131} -MIBG es bien tolerada, aunque se pueden observar los siguientes efectos secundarios: trombocitopenia aislada por irradiación a médula ósea o concentración selectiva del radiofármaco por trombocitos y megacariocitos (29).

Un aspecto muy importante es que la posibilidad de tratamiento con I¹³¹-MIBG debe ser considerada en relación al estado clínico del paciente y otras posibilidades terapéuticas. Es necesario para considerar el tratamiento con I¹³¹-MIBG el tener un rastreo previo positivo para el tumor y/o sus metástasis. Una herramienta útil en el seguimiento es la gammagrafía ósea que en conjunción con el rastreo de I¹³¹-MIBG hacen que el diagnóstico de metástasis sea altamente confiable (31).

Se ha observado que junto con quimioterapia la terapéutica con I¹³¹-MIBG producen una disminución de la actividad metastásica, lo cual es una de las justificaciones para su uso (35, 36, 37).

Se ha demostrado que la I¹³¹-metayodobencilguanidina es una alternativa terapéutica útil en el manejo de pacientes pediátricos con neuroblastoma con enfermedad mínima residual (35) o aquellos pacientes con enfermedad recurrente o persistente (20) provocando la diferenciación celular y regresión del tumor y/o la disminución del volumen tumoral (36,37) mejorando la sintomatología y la sobrevida, con toxicidad mínima y resultados prometedores.

No obstante, hasta el momento no se han realizado estudios en México que evalúen este tipo de manejo, por lo que surge la necesidad de evaluar los resultados obtenidos hasta la fecha con la utilización de esta modalidad terapéutica en el Hospital de Pediatría del C.M.N. Siglo XXI, que es el único en Latinoamérica que cuenta con esta modalidad terapéutica desde 1992

II. JUSTIFICACIÓN

La sobrevida de los pacientes con neuroblastoma en estadios III y IV es mala en la mayoría de las series reportadas en la literatura (15-40% a cinco años) (19). La sobrevida global a cinco años de este grupo de pacientes en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI previo al estudio actual es del 27% (34) lo cual hace necesaria la evaluación de nuevas estrategias de tratamiento. Hasta el momento no se han realizado estudios en México que evalúen este tipo de manejo. El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es el único en Latinoamérica que cuenta con esta modalidad terapéutica desde 1992. Se requiere determinar la utilidad de la I¹³¹-Metayodobencilguanidina en nuestra población y establecer la sobrevida, toxicidad y respuesta clínica al tratamiento después de la administración a dosis terapéuticas de este radiofármaco.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Cuál es la supervivencia global y libre de enfermedad a 2, 5 y 10 años de los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados tratados con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia?
2. ¿Cuál es la toxicidad en los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados tratados con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia?
3. ¿Cuál es la respuesta clínica de los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados tratados con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia?

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
2. MYM: De cómo a cómo
3. Dato de es un trabajo retrospectivo, así no tienen validez la para ser más a fondo en Sherrin
4. 40% no reciben MIBG ¿no es todo?
5. ¿UTILIDAD de imágenes de con I^{131} -MIBG en el TX de los pacientes con NB en estadios avanzados?
- { no se si haber validez la para hacer tu trabajo } ←
- { Comparar con el control histórico. } ←
- { Comparar 27% vs 64% o 52% fue bueno } ←

IV. OBJETIVOS

1. Determinar la sobrevida global y libre de enfermedad 1, 5 y 10 años de los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados tratados con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia.
2. Determinar la toxicidad en los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados tratados con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia.
3. Valorar la respuesta clínica de los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados tratados con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia.

V. HIPÓTESIS

1. La sobrevida global y libre de enfermedad a 1, 5 y 10 años de los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados tratados con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia será mayor que en los pacientes que sólo recibieron quimioterapia
2. La toxicidad en los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados tratados con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia no será mayor a la presentada por los pacientes que solo reciben quimioterapia.
3. La respuesta clínica de los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados será mayor después del tratamiento con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Cohorte retrospectiva.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Neuroblastoma en estadios III, IV O IVs que recibieron tratamiento con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia, manejados por los Servicios de Oncología Pediátrica y Medicina Nuclear del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Edad menor a 17 años.
3. Diagnóstico neuroblastoma corroborado histológicamente por el Servicio de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
4. Estadios clínicos III, IV o IVs de acuerdo a la Clasificación de Evans.
5. Pacientes que recibieron tratamiento con I^{131} -Metayodobencilguanidina y/o quimioterapia.

b) Criterios de exclusión

1. Pacientes con expedientes incompletos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron a todos los pacientes que recibieron el tratamiento con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia.

i) Tratamiento con ^{131}I -Metayodobencilguanidina: Corresponde al tratamiento antineoplásico dirigido al neuroblastoma a base de radiación ionizante emitida por el radiofármaco ^{131}I -Metayodobencilguanidina con la capacidad de inhibir, a través de múltiples mecanismos, los procesos de proliferación y diferenciación de células neoplásicas malignas. Se registrará la dosis, los intervalos de administración y el número de cursos recibidos. Variable cualitativa nominal.

Dependientes

- a) Sobrevida global: Corresponde a la mitad del tiempo en que una población tiene recaídas o muerte posterior al logro de la remisión completa. Corresponde al periodo desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte o última visita de la paciente. Variable cuantitativa discreta: Número de meses.
- b) Sobrevida libre de enfermedad: Corresponde al momento de la respuesta completa hasta la recurrencia tumoral. Es el indicador más importante de la calidad de la remisión completa y se determina a partir de que se suspendió el tratamiento. Variable cuantitativa discreta: número de meses.
- c) Recaída: Corresponde a la recurrencia de la enfermedad neoplásica. Variable cualitativa nominal: Sí o no.
- d) Muerte: Corresponde al fallecimiento del paciente por causas relacionadas a la neoplasia y a sus complicaciones habituales. Variable cualitativa nominal: Sí o no.

Toxicidad: Corresponde a los efectos adversos atribuibles al manejo con ^{131}I -Metayodobencilguanidina y quimioterapia. La toxicidad será evaluada de acuerdo a los criterios de la OMS de Miller (Anexo I).

Variable cualitativa dicotómica: sí o no y cuantitativa ordinal: grados 1, 2, 3 y 4.

- f) Respuesta tumoral al tratamiento: Corresponde a la variación de la masa tumoral residual en centímetros cuadrados posterior al manejo con ^{131}I -Metayodobencilguanidina y quimioterapia. mediante TAC. Variable cualitativa ordinal:

Respuesta Completa: Es definida como la resolución completa del tamaño del tumor y la ausencia de progresión de la enfermedad por más de tres semanas.

Respuesta Parcial: Es definida como reducción mayor o igual al 50% de la suma de los productos de los dos diámetros perpendiculares mayores del tamaño del tumor por más de tres semanas.

Respuesta Mínima: Reducción mayor ó igual del 25% pero menor del 50% de la suma de los productos de los dos diámetros perpendiculares mayores del tumor, en un periodo mayor de tres semanas.

Enfermedad estable: Reducción menor del 25% de la suma de los productos del diámetro máximo perpendicular de la medida del tumor, no evidencia de progresión de alguna lesión y no evidencia de aparición de nuevas lesiones.

Progresión de la Enfermedad: Aparición de nuevos tumores o incremento de más del 25% de la suma de los productos de dos diámetros perpendiculares en el tamaño del tumor.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizó estadística descriptiva para las variables cualitativas con medidas de tendencia central.. Se realizaron curvas de sobrevida global y libre de enfermedad mediante el método actuarial, y log rank para determinar diferencias para todos los tumores y desglosado de acuerdo a si recibieron o no MIBG, por estadio y grupo de edad (menores y mayores de un año).

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos, radiológicos y de Medicina Nuclear de todos los pacientes que hayan ingresaron al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el diagnóstico de Neuroblastoma en estadios III, IV o IVs según la clasificación de Evans y que fueron tratados con I^{131} -Metayodobencilguanidina y quimioterapia para la recolección de los siguientes datos: edad, sexo, localización de la tumoración, diagnóstico histopatológico, cirugía, esquema de quimioterapia, radioterapia, tratamiento con I^{131} -Metayodobencilguanidina, con dosis, e intervalos de administración, así como número de cursos recibidos, sobrevidas global y libre de enfermedad, recaída, muerte, fecha de defunción, causa de defunción, toxicidad y respuesta tumoral.

RECURSOS

Recursos humanos:

Participaron el tesista y su tutor.

Recursos materiales:

Expedientes clínicos, expedientes radiológicos, expedientes de medicina nuclear, equipo de cómputo, software para el análisis estadístico SPSS versión, equipo de escritorio, papelería.

Recursos financieros:

No se requirió apoyo financiero.

RESULTADOS

La distribución por lugar de origen reveló que 3 / 4 partes de los pacientes son provenientes de la región del área de cobertura del Centro Médico encontrándose en primer lugar el Distrito Federal con un 38.7%, seguido de Guerrero con 22.6%, Morelos y Querétaro con 6.5%, y en cuarto lugar Chiapas con 3.2%. Los pacientes de otras regiones no pertenecientes a Centro Médico fueron mas frecuentes en el Edo. de México con 9.7%, seguidas de Veracruz, Quintana Roo, Zacatecas y Guanajuato con 3.2 % cada uno (TABLA 1 y FIGURA 1).

TABLA 1. LUGAR DE ORIGEN

ESTADO	n	%
Distrito Federal	12	38,7
Morelos	2	6,5
Guerrero	7	22,6
Querétaro	2	6,5
Chiapas	1	3,2
Edo. de México	3	9,7
Veracruz	1	3,2
Quintana Roo	1	3,2
Guanajuato	1	3,2
Zacatecas	1	3,2
Total	31	100

El sexo masculino fue discretamente más afectado con una relación de 1.2 : 1. como se muestra en la siguiente tabla (TABLA 2 y FIGURA 2):

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN SEXO

SEXO	n	%
Masculino	17	54,8
Femenino	14	45,2
Total	31	100,0

Relación 1.2 : 1

La edad de presentación fue en promedio a los 28 meses (rango 0.5-100meses).

El tiempo de evolución prediagnóstico de la sintomatología fue de 2.2 meses en promedio (rango 0.25 a 8 meses) (Media: 2.2, Mediana: 1.5, DS 2.05). (TABLA 3 y FIGURA 3).

TABLA 3. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA EN MESES

MESES	n	%
0,25	7	22,6
0,5	2	6,5
1	5	16,1
1,5	2	6,5
2	3	9,7
3	5	16,1
3,5	1	3,2
4	3	9,7
6	1	3,2
7	1	3,2
8	1	3,2
Total	31	100

Media: 2.2, Mediana: 1.5, DS 2.05

Los signos y síntomas encontrados más frecuentes en este grupo de pacientes fueron en orden de frecuencia (TABLA 4 y FIGURA 4):

- 1) Presencia de masa la cual se encontró en el 100% de los pacientes, con franco predominio de las masas abdominales en más de 2/3 partes del grupo, seguidos de la localización en mediastino en poco menos de 1 / 6 parte de los pacientes y de la región cervical en poco menos de el 10%.
- 2) Fiebre en 32 % de los casos.
- 3) Síndromes paraneoplásico asociado a neuroblastoma; en 29% de los pacientes, de los cuales la diarrea secretora o Síndrome de Kerner Morrison fue el más frecuente con 13%, seguido del Síndrome de Horner en sus diversas variantes 10%.

- 4) La pérdida de peso fue documentada en 25% de los pacientes.
- 5) Tanto el dolor óseo como la presencia de adenomegalias se observó en 19.4% de los niños.
- 6) Los síntomas generales que se presentaron con mayor frecuencia fueron fiebre en el 32.3% parte de los pacientes, pérdida de peso en 25% del grupo y dolor óseo en casi el 20%.
- 7) En los pacientes que tuvieron signos o síntomas neurológicos el síndrome de compresión medular estuvo presente en un 12.9% de los casos manifestado como hipotonía, disminución en la fuerza muscular, paraplejia y vejiga neuropática. Le siguieron en frecuencia el Síndrome de Horner incompleto y el de Horner en el 10% de los casos.
- 8) La sintomatología relacionada con la secreción de catecolaminas fueron hipertensión y diaforesis en 6.5% de los casos solamente.
- 9) Se encontró dificultad respiratoria y cianosis en un 6.5% de los pacientes, generalmente recién nacidos o lactantes con grandes masas abdominales o con hepatomegalia masiva.

TABLA 4. SIGNOS Y SÍNTOMAS

SIGNO / SÍNTOMA	N	%
1. Masa	31	100
<i>Abdomen</i>	21	67,7
<i>Mediastino</i>	4	12,9
<i>Cervical</i>	3	9,7
<i>Craneo</i>	2	6,5
<i>Sacro</i>	1	3,2
2. Fiebre	10	32,3
3. Sd Paraneoplásico	9	29
<i>Horner</i>	1	3,2
<i>Kerner Morrison</i>	4	12,9
<i>Pepper</i>	1	3,2
<i>Horner Incompleto</i>	2	6,5
<i>Horner y Kerner M.</i>	1	3,2
4. Pérdida de Peso	8	25,8
5. Dolor óseo	6	19,4
6. Adenomegalias	6	19,4
<i>Cervicales</i>	3	9,7
<i>Supraclaviculares</i>	3	9,7
7. Astenia y Adinamia	5	16,1
8. Hepatomegalia	5	16,1
9. Palidez	4	12,9
10. Compresión medular	4	12,9
<i>Hipotonía</i>	3	9,7
<i>Disminución fuer- za muscular</i>	3	9,7
<i>Vejiga Neuropática</i>	1	3,2
<i>Paraplejia</i>	2	6,5
11. Dolor abdominal	4	12,9
12. Estreñimiento	4	12,9
13. Nódulos cutáneos	2	6,5
14. Hipertensión	2	6,5
13. Irritabilidad	2	6,5
18. Diaforesis	2	6,5
20. Dificultad respira-toria	2	6,5
21. Cianosis	2	6,5
22. Hiporexia	2	6,5
23. Ataque al estado general	2	6,5
24. Dolor tórax	1	3,2
24. Proptosis	1	3,2

La DHL al momento del diagnóstico tuvo una media de 358.13 U/l (valor normal 100-190 U/l) rango 116-849) (DS 152.06), llamando la atención que en ningún paciente rebasó los 1500, factor considerado en la literatura como de mal pronóstico.

De los 31 pacientes estudiados 24 tenían enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, es decir poco más del 75%, predominando en hueso, médula ósea e hígado como los sitios más frecuentes (TABLA 5 y FIGURA 5)..

TABLA 5. SITIO DE METÁSTASIS

SITIO DE METÁSTASIS	n	%
Hueso	20	64.5
Médula ósea	11	35.5
Hígado	9	29
Mediastino	4	12.9
Piel	3	9.7
Bazo	2	6.5
S.N.C.	2	6.5

Los sitios de localización del tumor primario fueron predominantemente en retroperitoneo, de los cuales se encontraron en glándulas suprarrenales en cerca de la mitad de los pacientes, seguidos por mediastino con 16.1%, y a continuación los tumores paraespinales con casi un 10% de los casos (TABLA 6 y FIGURA 6).

TABLA 6. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

LOCALIZACIÓN	n	%
1. RETROPERITONEALES	22	70.9%
Glándula suprarrenal izq	9	29
Glándula suprarrenal der	5	16.1
2. Mediastino	5	16.1
3. Paraespinal	3	9.7
4. Sacro	1	3.2
TOTAL	31	100

La mayor parte de los pacientes se clasificó como un estadio IV en casi 3 / 4 partes del grupo de estudio, mientras que los pacientes en estadio III representaron casi 1 / 4 parte. Los pacientes en estadio IVs característico de los menores de 1 año representó una minoría (TABLA 7 y FIGURA 7).

TABLA 7. ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

ESTADIO	n	%
III	7	22.6
IV	22	71
IVs	2	6.5
Total	31	100

El diagnóstico histopatológico que predominó fue el de neuroblastoma poco diferenciado en una tercera parte de los pacientes, seguido por el neuroblastoma bien diferenciado en una cuarta parte. En casi el 30% de los pacientes el diagnóstico emitido fue solamente el de neuroblastoma, seguramente debido a que el estudio histopatológico se hizo a partir de tejido obtenido a partir de un sitio metastático y no del tumor primario. Sin embargo llama la atención que no en todos los casos se hace mención del grado de diferenciación, el tipo de estroma (rico o pobre) y del índice de mitosis / cariorrexis de acuerdo a las clasificaciones de Shimada y Joshi.

Uno de los problemas importantes en la caracterización histológica del neuroblastoma es el grado de maduración de las propias células en el mismo paciente y que estos grados pueden modificarse en el tiempo en el mismo paciente por efectos biológicos o por influencia del tratamiento (TABLA 8 y FIGURA 8).

TABLA 8. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	n	%
Neuroblastoma	9	29,0
Neuroblastoma bien diferenciado	8	25,8
Neuroblastoma poco diferenciado	8	25,8
Neuroblastoma poco diferenciado estroma rico	2	6,5
Neuroblastoma en diferenciacion	1	3,2
Neuroblastoma en diferenciacion estroma pobre	1	3,2
Ganglioneuroblastoma con 40% de neuroblastoma bien diferenciado	1	3,2
Ganglioneuroblastoma	1	3,2
Total	31	100,0

En relación a los tipos de cirugía realizadas en este grupo de pacientes, cabe mencionar que en el 35.5% de los casos fue posible realizar una resección completa o parcial de primera intención, no así en una cuarta parte del grupo que fue sometida solamente a biopsia ya que los tumores eran muy extensos e irresecables quirúrgicamente, sin poder realizar una resección quirúrgica después de la biopsia y del tratamiento con quimioterapia y 1131-Metayodobencilguanidina . Sin embargo, una cirugía de resección parcial o completa posterior al tratamiento mencionado se logró en casi el 40% de los pacientes, debido a la disminución importante del volumen tumoral, lo que elevó la posibilidad de alcanzar una resección quirúrgica a casi el 75% de los pacientes (TABLA 9 y FIGURA 9)..

TABLA 9. CIRUGÍA REALIZADA

CIRUGÍA	n	%
Biopsia solamente	8	25,8
Resección completa	6	19,4
Biopsia y posterior resección parcial	6	19,4
Biopsia y posterior resección completa	6	19,4
Resección parcial	5	16,1
Total	31	100,0

Es de vital importancia señalar que el tratamiento con quimioterapia y metayodobencilguanidina aunado a la cirugía constituyeron la piedra angular en el tratamiento de estos pacientes, los cuales como se puede observar previo a la instauración del uso de la metayodobencilguanidina eran manejados sólo con cirugía y quimioterapia con resultados muy pobres para los pacientes con tumores en estadios avanzados. Los pacientes que no recibieron metayodobencilguanidina representaron el 42% del grupo, mientras que los que recibieron otras modalidades de tratamiento y metayodobencilguanidina fueron un 58% del grupo. La radioterapia se fue utilizada solamente en 2 pacientes lactantes con Síndrome de Pepper e insuficiencia respiratoria grave.

(TABLA 10 y FIGURA 10).

TABLA 10. MODALIDADES TERAPÉUTICAS

TRATAMIENTO	n	%
Cirugía + Quimioterapia + I^{131} - Metayodobencilguanidina	13	41,9
Cirugía + Quimioterapia Quimioterapia + I^{131} - Metayodobencilguanidina	11	35,5
Cirugía + Quimioterapia + I^{131} - Metayodobencilguanidina + Radioterapia	3	9,7
Quimioterapia sola	2	6,5
Total	31	100,0

Los esquema de tratamiento de primera línea que más se utilizaron en el tratamiento de estos pacientes fueron CFA x 7 / EPI, VIP y CFA x 7 / EPI / CDDP alternado con VIP con un 16.1% cada uno. Los esquemas de tratamiento que les siguieron fueron CFA x 7 / EPI / CDDP, CFA x 7 / EPI / CDDP alternado con ICE y CFA x 7 / EPI / CDDP / VCR alternado con ICE con un 9.7 % para cada uno, con lo que se observa que las drogas más utilizadas para el tratamiento del neuroblastoma en estadios avanzados son la

ciclofosfamida, la epirrubicina, el cisplatino, el VP16, la ifosfamida y el carboplatino, en sus diferentes combinaciones de esquemas o alternando los mismos (TABLA 11 y FIGURA 11)..

TABLA 11. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

ESQUEMA	n	%
1. CFA x 7 / EPI	5	16.1
VIP	5	16.1
CFA x 7 / EPI / CDDP alternado con VIP	5	16.1
2. CFA x 7 / EPI / CDDP	3	9.7
CFA x 7 / EPI / CDDP alternado con ICE	3	9.7
CFA x 7 / EPI / CDDP / VCR alternado con ICE	3	9.7
3. Otros esquemas	7	22.6

CFA: Ciclofosfamida; EPI: Epirrubicina; CDDP: Cisplatino; VIP: Ifosfamida, / cisplatino / VP16; ICE: Ifosfamida / carboplatino / VP16; VCR: Vincristina

Los esquemas de tratamiento de rescate fueron encabezados por los esquema de ICE y VIP con poco más del 50% de total de los casos, seguidos por los esquemas de CFA x 7 / EPI y CFA x 7 / EPI / CDDP con 19.4 y 16.1% de los pacientes. Ante la falta de respuesta a estos fueron utilizados otros esquemas híbridos hasta en una cuarta parte de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate. Vale la pena mencionar que uno de los esquemas que hemos empezado a utilizar en un estudio fase II como tratamiento de rescate de aquellos pacientes sin respuesta a otros esquemas de quimioterapia es a base de irinotecan, el cual es necesario estudiar a más tiempo para valorar su papel en el tratamiento del neuroblastoma en estadios avanzados refractario a tratamiento (TABLA 12 y FIGURA 12)..

TABLA 12. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE RESCATE

ESQUEMA	n	%
1. ICE	8	25.8
VIP	8	25.8
2. CFA x 7 / EPI	6	19.4
3. CFA x 7 / EPI / CDDP	5	16.1
4. Otros esquemas	8	25.8
5. IRINO / CDDP	3	9.7

CFA: Ciclofosfamida; EPI: Epirrubicina; CDDP: Cisplatino; VIP: Ifosfamida, / cisplatino / VP16; ICE: Ifosfamida / carboplatino / VP16; IRINO: Irinotecan

El número de pacientes que recibió quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria fue de 22, es decir un 71%. La media de ciclos recibidos fue de 7.5 ciclos (rango 2-21), mientras que los que recibieron QT adyuvante o postoperatoria fue de 23, es decir un 74.2%, con una media de ciclos recibidos de 8 ciclos (rango 3-24). El número total de ciclos de quimioterapia (neoadyuvante + adyuvante) tuvo una media de 14 ciclos (rango 6-32). La mayoría de los pacientes recibió quimioterapia antes y después de la cirugía, excepto aquellos en los que sólo se realizó biopsia.

En relación a la utilización de metayodobencilguanidina, ya se mencionó que 18 pacientes (58%) la recibieron en combinación con la quimioterapia, la cirugía o la radioterapia. Y trece pacientes (42%) no la recibieron.

La dosis de metayodobencilguanidina utilizada fue en promedio de 100 mCi (rango 50-150) con una estancia promedio de 48 a 72 horas después de la administración terapéutica y sin complicaciones durante la exposición a ésta.

El número de aplicaciones de MIBG fue de 1.7 en promedio con un rango de 1 a 4, y cuya aplicación se decidió de acuerdo al grado de respuesta aunado a la quimioterapia.

El único tipo de toxicidad observada en los pacientes que recibieron Metavodobencilguanidina fue la hematológica en 16 pacientes de 18. (88.8%)

la cual fue leve en 28 %. moderada en 44% y severa en 17 % de acuerdo a los criterios de toxicidad de Miller, como se observa en la siguiente tabla (TABLA 13 y FIGURA 13):

TABLA 13. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (criterios de Miller)

GRADO	n	%
2	5	27.7
3	8	44.4
4	3	16.6

La respuesta al tratamiento posterior a la administración de metayodobencilguanidina se describe en la siguiente tabla tomando en cuenta los 18 pacientes que la recibieron (TABLA 14 y FIGURA 14)..:

TABLA 14. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON MIBG

TIPO DE RESPUESTA	n	%
Respuesta Completa	3	16.7
Respuesta Parcial	9	50
Respuesta Mínima	3	16.7
Enfermedad Estable	2	11.1
Enfermedad Progresiva	1	5.5
Total	18	100

Es muy importante resaltar que de los 18 pacientes sometidos a esta modalidad terapéutica en la mitad se logró una respuesta parcial y en 3 más una respuesta completa que representa más del 66% de respuestas evidentes, del grupo que recibió metayodobencilguanidina. Posteriormente estos pacientes continuaron su tratamiento con quimioterapia con los mismos esquemas de quimioterapia ya mencionados. Y la decisión de recibir más de dos dosis de Metayodobencilguanidina dependió de la existencia de tumor residual con gamagrama positivo.

La respuesta global al tratamiento combinado fue la siguiente (TABLA 15 y FIGURA 15):

TABLA 15. RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO

TIPO DE RESPUESTA	n	%
Respuesta Completa	16	51,6
Respuesta Parcial	6	19,4
Respuesta Mínima	2	6,5
Enfermedad Progresiva	7	22,6
Total	31	100,0

Del grupo total de pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados encontramos que hasta el momento actual la mitad se encuentran en respuesta completa, lo cual es un avance muy significativo en el manejo de esta patología, que se caracteriza por ser refractaria a tratamiento, con una sobrevida menor al 20% a 5 años.

Es importante mencionar también que de los 31 pacientes 29% presentaron recaída, encontrándose en primer lugar como sitio de recaída la médula ósea (MO), seguida de hueso y el sitio primario. De los pacientes que presentaron recaídas 7 eran estadio IV, uno estadio I IVs y uno estadio III (TABLAS 16 y 17, FIGURAS 16 y 17).

TABLA 16. RECAIDA

	n	%
NO	22	71
SI	9	29
TOTAL	31	100

TABLA 17. SITIO DE LA RECAÍDA

SITIO PRIMARIO	n	%
MO	5	16.1
HUESO	1	3.2
PRIMARIO	1	3.2
PRIMARIO + HUESO	1	3.2
SNC	1	3.2
TOTAL	9	29%

De los 31 pacientes 5 fallecieron, tres de ellos por progresión tumoral, uno por mielosupresión relacionada con el tratamiento oncológico y uno más por infección no relacionada con el mismo (TABLA 18 y FIGURA18).

TABLA 18. CAUSA DE DEFUNCIÓN

Causa Defunción	n	%
Progresión	3	9.7
Mielosupresión	1	3.2
Infección	1	3.2
TOTAL	5	16.1

Es de tomar en cuenta que hasta el momento actual se encuentran vivos el 64.5% de los pacientes, 48.4% sin actividad tumoral (AT) y 16.1% todavía con actividad tumoral. Los pacientes muertos representan el 16.1% y los abandonos el 19.4%, sin embargo estos últimos pueden considerarse muertes, ya que los abandonos ocurrieron en forma temprana o posterior a alguna recaída, con lo que no completaron su tratamiento (TABLA 19 y FIGURA19)..

TABLA 19. ESTADO ACTUAL

ESTADO ACTUAL	N	%
Vivo sin AT	15	48,4
Vivo con AT	5	16.1
Muerto	5	16.1
Abandono	6	19.4
Total	70	100,0

El cálculo de la sobrevivida global y libre de enfermedad se calculó a 2, 5 y 10 años, mediante el método actuarial, lo que a continuación se desglosa paso por paso tomándose en cuenta los meses de la entrada del paciente al estudio, los pacientes vivos los intervalos de tiempo, las muertes durante el intervalo y los abandonos vivos y pérdidas en el seguimiento. Se realizó el cálculo para todos los tumores y desglosado de acuerdo a si recibieron o no

I^{131} -MIBG, por estadio y grupo de edad (menores y mayores de un año) con sus respectivos intervalos de confianza y log rank para estimar diferencias entre pares de curvas de sobrevivida.

**SOBREVIDA GLOBAL A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS.**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo n_i	Muertes en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	31	0	0
7-12	31	0	5
13-18	26	1	4
19-24	21	0	1
25-30	20	2	1
31-36	17	1	1
37-42	15	0	2
43-48	13	1	2
49-54	10	0	1
55-60	9	1	2
61-66	6	0	1
67-72	5	0	0
73-78	5	0	0
79-84	5	0	1
85-90	4	0	1
91-96	3	0	0
97-102	3	0	2
103-108	1	0	0
109-114	1	0	1
115-120	0	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Probabilidad de vivir $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de vivir $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$0 / 31 - (0/2) = 0$	1	1
7-12	$0 / 31 - (5/2) = 0$	1	1
13-18	$1 / 26 - (4/2) = 0.041$	0.96	0.96
19-24	$0 / 21 - (1/2) = 0$	1	0.96
25-30	$2 / 20 - (1/2) = 0.10$	0.90	0.86
31-36	$1 / 17 - (1/2) = 0.06$	0.93	0.80
37-42	$0 / 15 - (2/2) = 0$	1	0.80
43-48	$1 / 13 - (2/2) = 0.083$	0.92	0.73
49-54	$0 / 10 - (1/2) = 0$	1	0.73
55-60	$1 / 9 - (2/2) = 0.125$	0.875	0.64
61-66	$0 / 6 - (1/2) = 0$	1	0.64
67-72	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.64
73-78	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.64
79-84	$0 / 5 - (1/2) = 0$	1	0.64
85-90	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.64
91-96	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.64
97-102	$0 / 3 - (2/2) = 0$	1	0.64
103-108	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.64
109-114	$0 / 1 - (1/2) = 0$	1	0.64
115-120	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.64

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS**

Datos para análisis actuarial de recaída

A. Organización de datos de supervivencia

Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo n_i	Recaídas en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	31	1	0
7-12	30	2	4
13-18	24	0	5
19-24	19	3	0
25-30	16	2	1
31-36	13	1	0
37-42	12	0	2
43-48	10	0	2
49-54	8	0	0
55-60	8	0	2
61-66	6	0	1
67-72	5	0	0
73-78	5	0	0
79-84	5	0	1
85-90	4	0	1
91-96	3	0	0
97-102	3	0	1
103-108	2	0	0
109-114	2	0	1
115-120	1	0	0

B. Cálculos Actuariales

Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Recaída $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Prob. de no recaída $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de no recaída $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$1 / 31 - (0/2) = 0$	0.032	0.97
7-12	$2 / 30 - (4/2) = 0.071$	0.93	0.90
13-18	$0 / 24 - (5/2) = 0$	1	0.90
19-24	$3 / 19 - (0/2) = 0.157$	0.84	0.75
25-30	$2 / 16 - (1/2) = 0.129$	0.87	0.65
31-36	$1 / 13 - (0/2) = 0.076$	0.92	0.60
37-42	$0 / 12 - (2/2) = 0$	1	0.60
43-48	$0 / 10 - (2/2) = 0$	1	0.60
49-54	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.60
55-60	$0 / 8 - (2/2) = 0$	1	0.60
61-66	$0 / 6 - (1/2) = 0$	1	0.60
67-72	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.60
73-78	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.60
79-84	$0 / 5 - (1/2) = 0$	1	0.60
85-90	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.60
91-96	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.60
97-102	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.60
103-108	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.60
109-114	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	0.60
115-120	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.60

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO IV**

Datos para análisis actuarial de recaída			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo n_i	Recaídas en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	22	1	0
7-12	21	1	3
13-18	17	1	4
19-24	12	2	0
25-30	10	2	1
31-36	7	1	0
37-42	6	0	2
43-48	4	0	2
49-54	2	0	0
55-60	2	0	0
61-66	2	0	1
67-72	1	0	0
73-78	1	0	0
79-84	1	0	0
85-90	1	0	0
91-96	1	0	0
97-102	1	0	1
103-108	0	0	0
109-114	0	0	0
115-120	0	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Recaída $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Prob. de no recaída $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de no recaída $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$1/22 - (0/2) = 0.045$	0.95	0.95
7-12	$1/21 - (3/2) = 0.051$	0.95	0.90
13-18	$1/17 - (4/2) = 0.06$	0.93	0.84
19-24	$2/12 - (0/2) = 0.17$	0.83	0.70
25-30	$2/10 - (1/2) = 0.21$	0.79	0.55
31-36	$1/7 - (0/2) = 0.14$	0.85	0.47
37-42	$0/6 - (2/2) = 0$	1	0.47
43-48	$0/4 - (2/2) = 0$	1	0.47
49-54	$0/2 - (0/2) = 0$	1	0.47
55-60	$0/2 - (0/2) = 0$	1	0.47
61-66	$0/2 - (1/2) = 0$	1	0.47
67-72	$0/1 - (0/2) = 0$	1	0.47
73-78	$0/1 - (0/2) = 0$	1	0.47
79-84	$0/1 - (0/2) = 0$	1	0.47
85-90	$0/1 - (0/2) = 0$	1	0.47
91-96	$0/1 - (0/2) = 0$	1	0.47
97-102	$0/1 - (1/2) = 0$	1	0.47
103-108	$0/0 - (0/2) = 0$	1	0.47
109-114	$0/0 - (0/2) = 0$	1	0.47
115-120	$0/0 - (0/2) = 0$	1	0.47

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO III**

Datos para análisis actuarial de recaída			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo n_i	Recaídas en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	7	0	0
7-12	7	0	1
13-18	6	0	0
19-24	6	1	0
25-30	5	0	0
31-36	5	0	0
37-42	5	0	0
43-48	5	0	0
49-54	5	0	0
55-60	5	0	2
61-66	3	0	0
67-72	3	0	0
73-78	3	0	0
79-84	3	0	0
85-90	3	0	1
91-96	2	0	0
97-102	2	0	0
103-108	2	0	0
109-114	2	0	1
115-120	1	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Recaída $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Prob. de no recaída $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de no recaída $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$0 / 7 - (0/2) = 0$	1	1
7-12	$0 / 7 - (1/2) = 0$	1	1
13-18	$0 / 6 - (0/2) = 0$	1	1
19-24	$1 / 6 - (0/2) = 0.17$	0.83	0.83
25-30	$0 / 5 - (0/2) = 0.21$	1	0.83
31-36	$0 / 5 - (0/2) = 0.14$	1	0.83
37-42	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.83
43-48	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.83
49-54	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.83
55-60	$0 / 5 - (2/2) = 0$	1	0.83
61-66	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.83
67-72	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.83
73-78	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.83
79-84	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.83
85-90	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.83
91-96	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.83
97-102	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.83
103-108	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.83
109-114	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	0.83
115-120	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.83

**SOBREVIDA GLOBAL A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO IVs**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo n_i	Muertes en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	2	0	0
7-12	2	0	0
13-18	2	0	0
19-24	2	0	0
25-30	2	0	0
31-36	2	0	0
37-42	2	0	0
43-48	2	0	0
49-54	2	0	0
55-60	2	0	0
61-66	2	0	0
67-72	2	0	0
73-78	2	0	0
79-84	2	0	1
85-90	1	0	0
91-96	1	0	0
97-102	1	0	1
103-108	0	0	0
109-114	0	0	0
115-120	0	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Probabilidad de vivir $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de vivir $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
7-12	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	1
13-18	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
19-24	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
25-30	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
31-36	$0 / 2 - (0/2) = 0.16$	1	1
37-42	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
43-48	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
49-54	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
55-60	$0 / 2 - (2/2) = 0$	1	1
61-66	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
67-72	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
73-78	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
79-84	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	1
85-90	$0 / 1 - (1/2) = 0$	1	1
91-96	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	1
97-102	$0 / 1 - (1/2) = 0$	1	1
103-108	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	1
109-114	$0 / 0 - (1/2) = 0$	1	1
115-120	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	1

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO IVs**

Datos para análisis actuarial de recaída			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo n_i	Recaídas en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	2	0	0
7-12	2	1	0
13-18	1	0	0
19-24	1	0	0
25-30	1	0	0
31-36	1	0	0
37-42	1	0	0
43-48	1	0	0
49-54	1	0	0
55-60	1	0	0
61-66	1	0	0
67-72	1	0	0
73-78	1	0	0
79-84	1	0	1
85-90	0	0	0
91-96	0	0	0
97-102	0	0	0
103-108	0	0	0
109-114	0	0	0
115-120	0	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Recaída $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Prob. de no recaída $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de no recaída $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
7-12	$1 / 2 - (0/2) = 0.5$	0.5	0.5
13-18	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
19-24	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
25-30	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
31-36	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
37-42	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
43-48	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
49-54	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
55-60	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
61-66	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
67-72	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
73-78	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.5
79-84	$0 / 1 - (1/2) = 0$	1	0.5
85-90	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.5
91-96	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.5
97-102	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.5
103-108	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.5
109-114	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.5
115-120	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.5

**SOBREVIDA GLOBAL A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES < DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS
AVANZADOS**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo n_i	Muertes en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	14	0	1
7-12	13	0	1
13-18	12	1	2
19-24	9	0	0
25-30	9	0	0
31-36	9	0	0
37-42	9	0	2
43-48	7	0	1
49-54	6	0	1
55-60	5	0	0
61-66	5	0	0
67-72	5	0	0
73-78	5	0	0
79-84	5	0	1
85-90	4	0	1
91-96	3	0	0
97-102	3	0	1
103-108	2	0	0
109-114	2	0	1
115-120	1	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Probabilidad de vivir $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de vivir $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$0 / 14 - (1/2) = 0$	1	1
7-12	$0 / 13 - (1/2) = 0$	1	1
13-18	$1 / 12 - (2/2) = 0.09$	0.90	0.90
19-24	$0 / 9 - (0/2) = 0$	1	0.90
25-30	$0 / 9 - (0/2) = 0$	1	0.90
31-36	$0 / 9 - (0/2) = 0$	1	0.90
37-42	$0 / 9 - (2/2) = 0$	1	0.90
43-48	$0 / 7 - (1/2) = 0$	1	0.90
49-54	$0 / 6 - (1/2) = 0$	1	0.90
55-60	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.90
61-66	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.90
67-72	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.90
73-78	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.90
79-84	$0 / 5 - (1/2) = 0$	1	0.90
85-90	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.90
91-96	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.90
97-102	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.90
103-108	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.90
109-114	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	0.90
115-120	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.90

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES < DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS
AVANZADOS**

Datos para análisis actuarial de recaída			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo n_i	Recaídas en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	14	0	0
7-12	14	1	2
13-18	11	1	2
19-24	8	0	0
25-30	8	0	0
31-36	8	0	0
37-42	8	0	2
43-48	6	0	1
49-54	5	0	0
55-60	5	0	0
61-66	5	0	1
67-72	4	0	0
73-78	4	0	0
79-84	4	0	1
85-90	3	0	1
91-96	2	0	0
97-102	2	0	0
103-108	2	0	0
109-114	2	0	1
115-120	1	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Recaída $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Prob. de no recaída $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de no recaída $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$0 / 14 - (0/2) = 0$	1	1
7-12	$1 / 14 - (2/2) = 0.076$	0.92	0.92
13-18	$1 / 11 - (2/2) = 0.1$	0.90	0.77
19-24	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.77
25-30	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.77
31-36	$0 / 8 - (0/2) = 0$	1	0.77
37-42	$0 / 8 - (2/2) = 0$	1	0.77
43-48	$0 / 6 - (1/2) = 0$	1	0.77
49-54	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.77
55-60	$0 / 5 - (0/2) = 0$	1	0.77
61-66	$0 / 5 - (1/2) = 0$	1	0.77
67-72	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.77
73-78	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.77
79-84	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.77
85-90	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.77
91-96	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.77
97-102	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.77
103-108	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.77
109-114	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	0.77
115-120	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.77

**SOBREVIDA GLOBAL A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES > DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS
AVANZADOS**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo n_i	Muertes en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	17	0	0
7-12	17	0	3
13-18	14	0	2
19-24	12	0	1
25-30	11	2	1
31-36	8	1	1
37-42	6	0	0
43-48	6	1	1
49-54	4	0	1
55-60	3	0	2
61-66	1	0	0
67-72	1	0	0
73-78	1	0	0
79-84	1	0	0
85-90	1	0	0
91-96	1	0	0
97-102	1	0	1
103-108	0	0	0
109-114	0	0	0
115-120	0	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Probabilidad de vivir $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de vivir $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$0 / 17 - (0/2) = 0$	1	1
7-12	$0 / 17 - (3/2) = 0$	1	1
13-18	$0 / 14 - (2/2) = 0.09$	1	1
19-24	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	1
25-30	$2 / 11 - (1/2) = 0.19$	0.81	0.81
31-36	$1 / 8 - (1/2) = 0.13$	0.86	0.70
37-42	$0 / 6 - (0/2) = 0$	1	0.70
43-48	$1 / 6 - (1/2) = 0.18$	0.82	0.57
49-54	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.57
55-60	$0 / 3 - (2/2) = 0$	1	0.57
61-66	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.57
67-72	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.57
73-78	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.57
79-84	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.57
85-90	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.57
91-96	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.57
97-102	$0 / 1 - (1/2) = 0$	1	0.57
103-108	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.57
109-114	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.57
115-120	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.57

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES > DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS
AVANZADOS**

Datos para análisis actuarial de recaída			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo n_i	Recaídas en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	17	1	0
7-12	16	0	2
13-18	14	1	2
19-24	11	3	0
25-30	8	2	1
31-36	5	1	0
37-42	4	0	0
43-48	4	0	1
49-54	3	0	0
55-60	3	0	2
61-66	1	0	0
67-72	1	0	0
73-78	1	0	0
79-84	1	0	0
85-90	1	0	0
91-96	1	0	0
97-102	1	0	1
103-108	0	0	0
109-114	0	0	0
115-120	0	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Recaída $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Prob. de no recaída $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de no recaída $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$1 / 17 - (0/2) = 0.058$	0.94	0.94
7-12	$0 / 16 - (2/2) = 0$	1	0.94
13-18	$1 / 14 - (2/2) = 0.076$	0.92	0.87
19-24	$3 / 11 - (0/2) = 0.272$	0.73	0.63
25-30	$2 / 8 - (1/2) = 0.27$	0.73	0.46
31-36	$1 / 5 - (0/2) = 0.2$	0.80	0.37
37-42	$0 / 4 - (0/2) = 0$	1	0.37
43-48	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.37
49-54	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.37
55-60	$0 / 3 - (2/2) = 0$	1	0.37
61-66	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.37
67-72	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.37
73-78	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.37
79-84	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.37
85-90	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.37
91-96	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.37
97-102	$0 / 1 - (1/2) = 0$	1	0.37
103-108	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.37
109-114	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.37
115-120	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.37

**SOBREVIDA GLOBAL A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS
TRATADOS CON I¹³¹-METAYODOBENCILGUANIDINA**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo n_i	Muertes en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	18	0	0
7-12	18	0	3
13-18	15	1	3
19-24	12	0	1
25-30	10	2	1
31-36	7	1	0
37-42	6	0	0
43-48	6	1	1
49-54	4	0	1
55-60	3	0	0
61-66	3	0	0
67-72	3	0	0
73-78	3	0	0
79-84	3	0	1
85-90	3	0	0
91-96	3	0	0
97-102	2	0	2
103-108	0	0	0
109-114	0	0	0
115-120	0	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Probabilidad de vivir $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de vivir $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$0 / 18 - (0/2) = 0$	1	1
7-12	$0 / 18 - (3/2) = 0$	1	1
13-18	$1 / 15 - (3/2) = 0.074$	0.93	0.93
19-24	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	0.93
25-30	$2 / 10 - (1/2) = 0.21$	0.79	0.73
31-36	$1 / 7 - (0/2) = 0.14$	0.86	0.63
37-42	$0 / 6 - (0/2) = 0$	1	0.63
43-48	$1 / 6 - (1/2) = 0.18$	0.82	0.52
49-54	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.52
55-60	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.52
61-66	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.52
67-72	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.52
73-78	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.52
79-84	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.52
85-90	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.52
91-96	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.52
97-102	$0 / 2 - (2/2) = 0$	1	0.52
103-108	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.52
109-114	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.52
115-120	$0 / 0 - (0/2) = 0$	1	0.52

**SOBREVIDA GLOBAL A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS SIN
TRATAMIENTO CON I^{131} -METAYODOBENCILGUANIDINA**

Datos para análisis actuarial de muerte			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Vivos al inicio del intervalo n_i	Muertes en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	13	0	0
7-12	13	0	2
13-18	11	0	2
19-24	9	0	0
25-30	9	0	0
31-36	9	0	1
37-42	8	0	2
43-48	6	0	0
49-54	6	0	0
55-60	6	0	2
61-66	4	0	1
67-72	3	0	0
73-78	3	0	0
79-84	3	0	0
85-90	3	0	1
91-96	3	0	0
97-102	2	0	0
103-108	2	0	0
109-114	2	0	1
115-120	1	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Muerte $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Probabilidad de vivir $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de vivir $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$0 / 13 - (0/2) = 0$	1	1
7-12	$0 / 13 - (2/2) = 0$	1	1
13-18	$0 / 11 - (2/2) = 0$	1	1
19-24	$0 / 9 - (0/2) = 0$	1	1
25-30	$0 / 9 - (0/2) = 0$	1	1
31-36	$0 / 9 - (1/2) = 0$	1	1
37-42	$0 / 8 - (2/2) = 0$	1	1
43-48	$0 / 6 - (0/2) = 0$	1	1
49-54	$0 / 6 - (0/2) = 0$	1	1
55-60	$0 / 6 - (2/2) = 0$	1	1
61-66	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	1
67-72	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	1
73-78	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	1
79-84	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	1
85-90	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	1
91-96	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	1
97-102	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
103-108	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	1
109-114	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	1
115-120	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	1

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2, 5 Y 10 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS SIN
TRATAMIENTO CON I^{131} -METAYODOBENCILGUANIDINA**

Datos para análisis actuarial de recaída			
A. Organización de datos de supervivencia			
Meses desde entrada al estudio	Pacientes al inicio del intervalo n_i	Recaídas en el intervalo d_i	Abandonos vivos o pérdida en el seguimiento w_i
0-6	13	1	0
7-12	12	0	0
13-18	12	0	1
19-24	11	0	0
25-30	11	0	0
31-36	11	1	0
37-42	10	0	2
43-48	7	0	1
49-54	6	0	0
55-60	6	0	2
61-66	4	0	1
67-72	3	0	0
73-78	3	0	0
79-84	3	0	0
85-90	3	0	1
91-96	2	0	0
97-102	2	0	0
103-108	2	0	0
109-114	2	0	1
115-120	1	0	0
B. Cálculos Actuariales			
Meses desde entrada al estudio	Probabilidad de Recaída $q_i = d_i / [n_i - (w_i/2)]$	Prob. de no recaída $p_i = 1 - q_i$	Probabilidad acumulada de no recaída $S_i = p_i p_{i-1} p_{i-2} \dots p_1$
0-6	$1 / 13 - (0/2) = 0.076$	0.92	0.92
7-12	$0 / 12 - (0/2) = 0$	1	0.92
13-18	$0 / 12 - (1/2) = 0$	1	0.92
19-24	$0 / 11 - (0/2) = 0$	1	0.92
25-30	$0 / 11 - (0/2) = 0$	1	0.92
31-36	$1 / 11 - (0/2) = 0.09$	0.90	0.83
37-42	$0 / 10 - (2/2) = 0$	1	0.83
43-48	$0 / 7 - (1/2) = 0$	1	0.83
49-54	$0 / 6 - (0/2) = 0$	1	0.83
55-60	$0 / 6 - (2/2) = 0$	1	0.83
61-66	$0 / 4 - (1/2) = 0$	1	0.83
67-72	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.83
73-78	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.83
79-84	$0 / 3 - (0/2) = 0$	1	0.83
85-90	$0 / 3 - (1/2) = 0$	1	0.83
91-96	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.83
97-102	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.83
103-108	$0 / 2 - (0/2) = 0$	1	0.83
109-114	$0 / 2 - (1/2) = 0$	1	0.83
115-120	$0 / 1 - (0/2) = 0$	1	0.83

FIG. 3 TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA EN MESES

MESES	n	%
0,25	7	22,6
0,5	2	6,5
1	5	16,1
1,5	2	6,5
2	3	9,7
3	5	16,1
3,5	1	3,2
4	3	9,7
6	1	3,2
7	1	3,2
8	1	3,2
Total	31	100

Media: 2,2,
Mediana: 1,5, DS 2,05

FIG. 4 CUADRO CLÍNICO

SIGNO / SÍNTOMA	N	%
1. Masa	31	100
<i>Abdomen</i>	21	67,7
<i>Mediastino</i>	4	12,9
<i>Cervical</i>	3	9,7
<i>Craneo</i>	2	6,5
<i>Sacro</i>	1	3,2
2. Fiebre	10	32,3

FIG. 4 CUADRO CLÍNICO

SIGNO / SÍNTOMA	n	%
3. Sd Paraneoplásico	9	29
<i>Horner</i>	1	3,2
<i>Kerner Morrison</i>	4	12,9
<i>Pepper</i>	1	3,2
<i>Horner Incompleto</i>	2	6,5
<i>Horner y Kerner M.</i>	1	3,2
4. Pérdida de Peso	8	25,8

FIG. 4 CUADRO CLÍNICO

SIGNO / SÍNTOMA	n	%
5. Dolor óseo	6	19,4
6. Adenomegalias	6	19,4
<i>Cervicales</i>	3	9,7
<i>Supraclaviculares</i>	3	9,7

FIG. 7 ESTADIO CLINICO

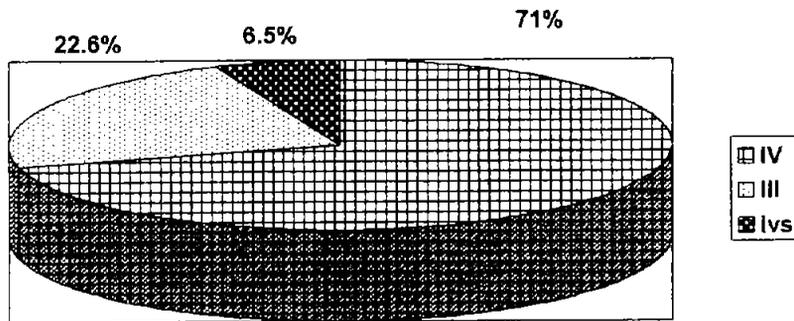


FIG. 8 HISTOPATOLOGÍA

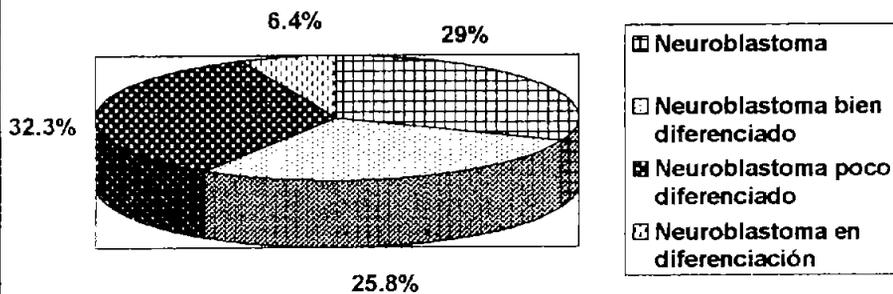


FIG. 9 CIRUGÍA REALIZADA

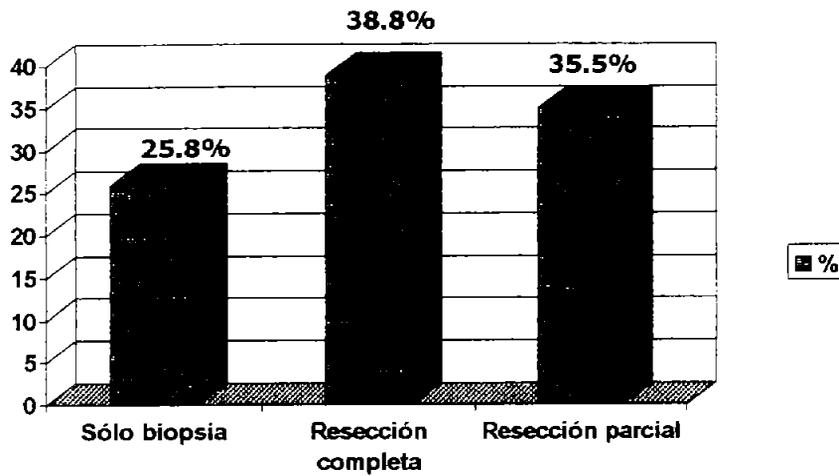


FIG.10 MODALIDADES TERAPÉUTICAS

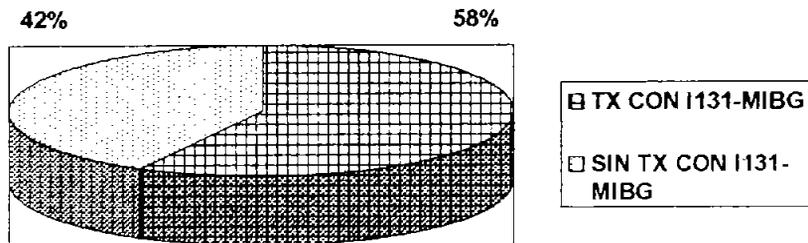
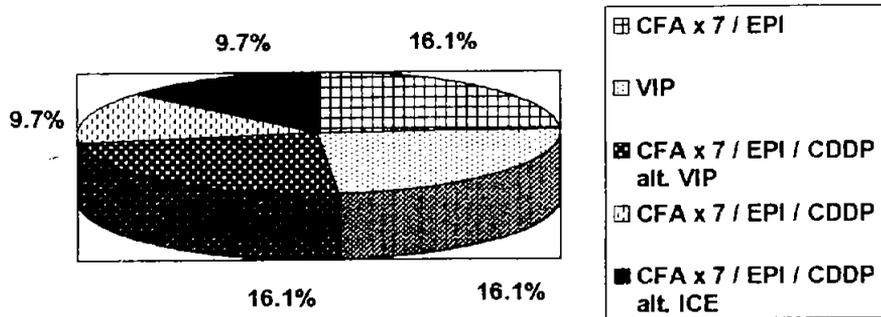
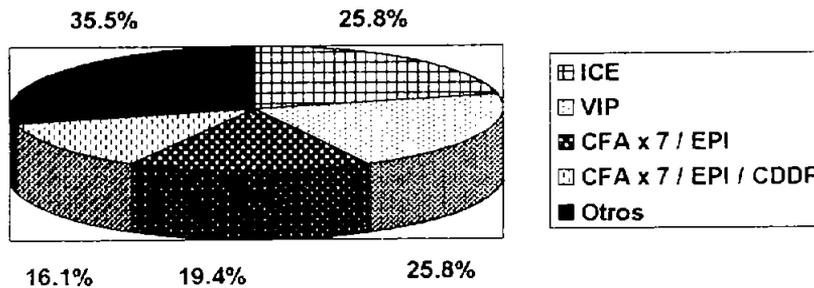


FIG. 11 ESQUEMAS QT 1a LINEA



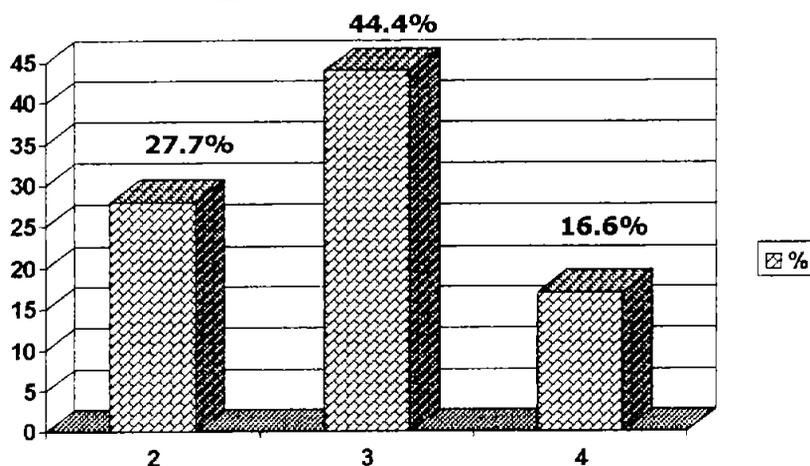
CFA: Ciclofosfamida; EPI: Epirrubicina; CDDP: Cisplatino; VIP: Ifosfamida, / cisplatino / VP16; ICE: Ifosfamida / carboplatino / VP16; VCR: Vincristina

FIG. 12 ESQUEMAS QT RESCATE



CFA: Ciclofosfamida; EPI: Epirrubicina; CDDP: Cisplatino; VIP: Ifosfamida, / cisplatino / VP16; ICE: Ifosfamida / carboplatino / VP16

**FIG. 13 TOXICIDAD
HEMATOLÓGICA**



**FIG. 14 RESPUESTA AL TX CON
I131-MIBG**

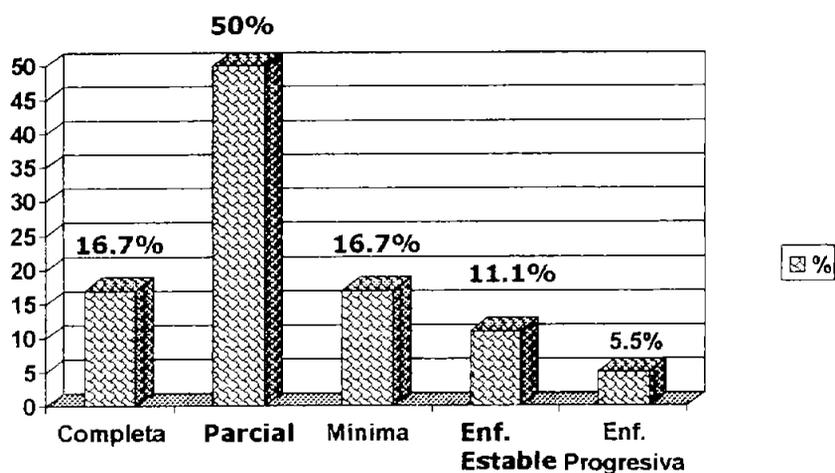


FIG. 15 RESPUESTA GLOBAL AL TX

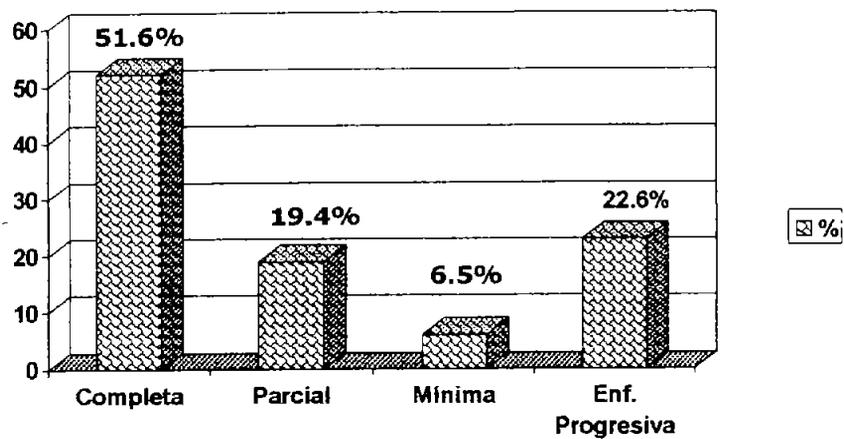


FIG. 16 RECAÍDA

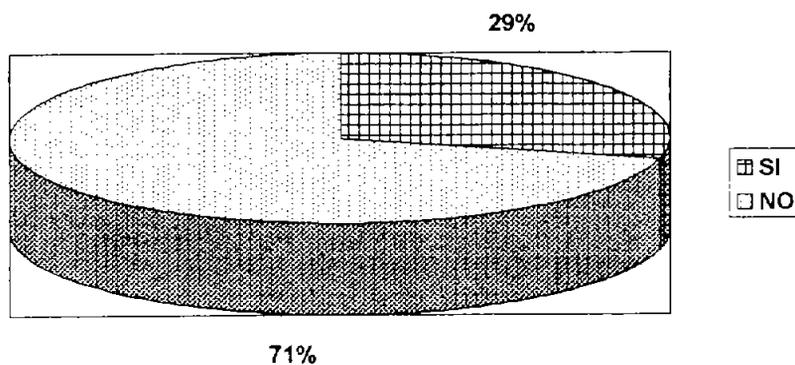


FIG. 19 ESTADO ACTUAL

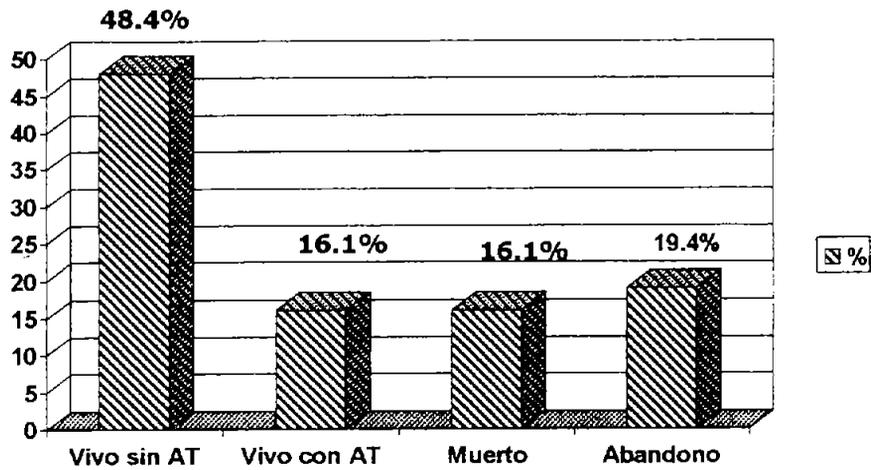


FIG. 20 SOBREVIDA A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

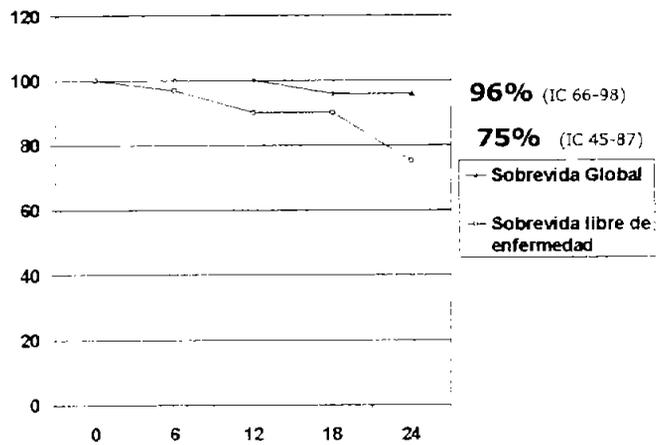


FIG. 23 SOBREVIDA A 2 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO IV

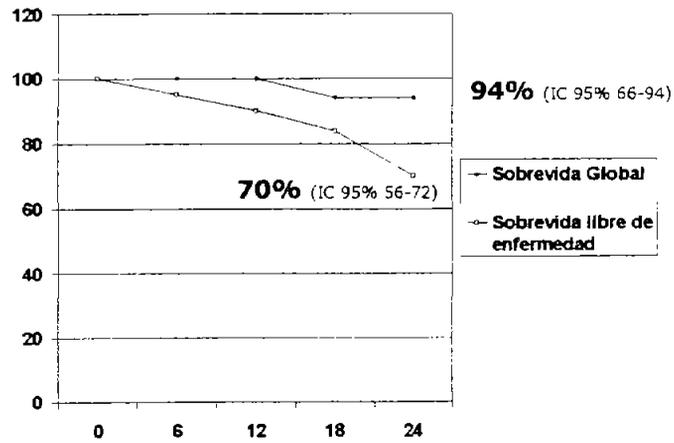


FIG. 24 SOBREVIDA A 2 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO III

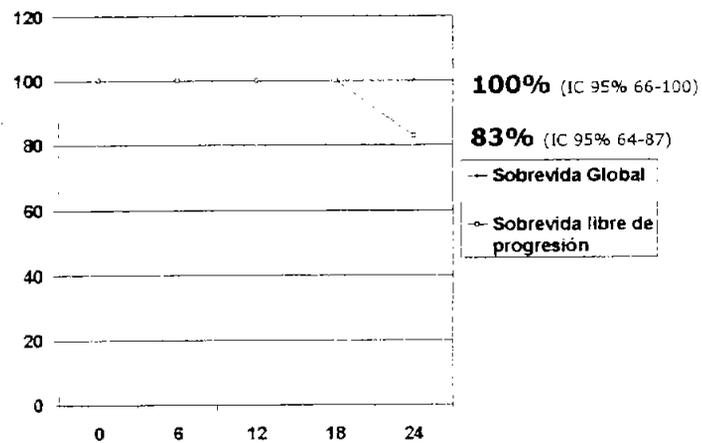


FIG. 25 SOBREVIDA A 2 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO IVs

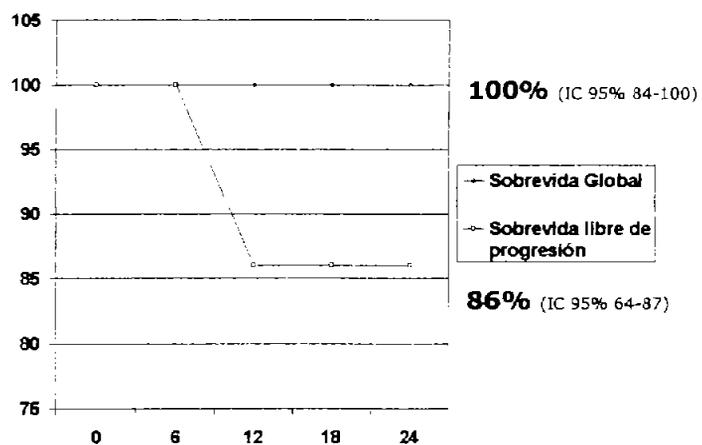


FIG. 26 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA
EN ESTADIOS III, IV y IVs

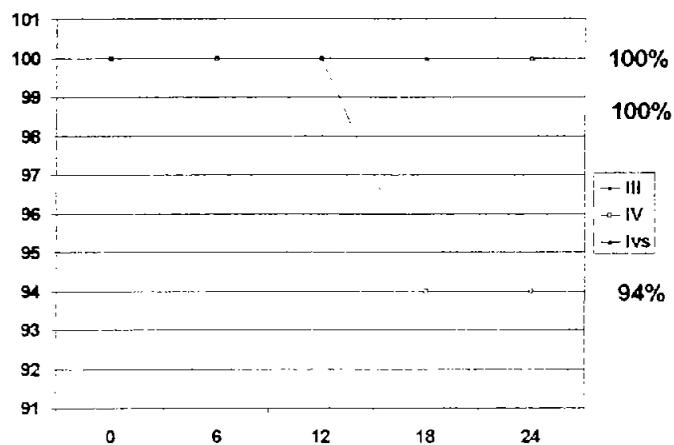


FIG. 27 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO III VERSUS IV

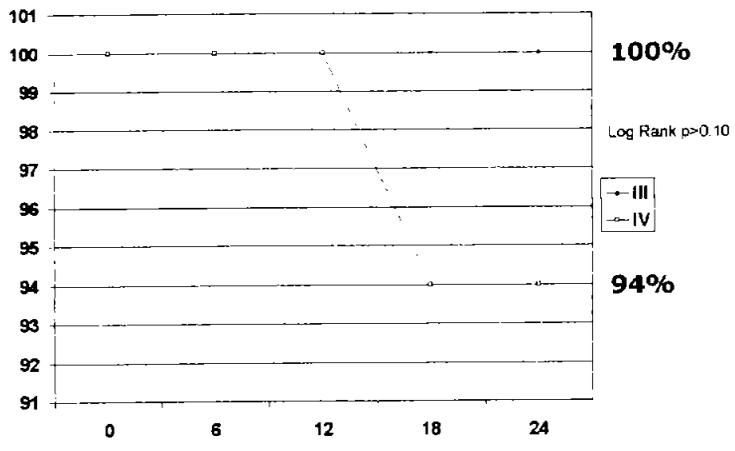


FIG. 28 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO III VERSUS IVs

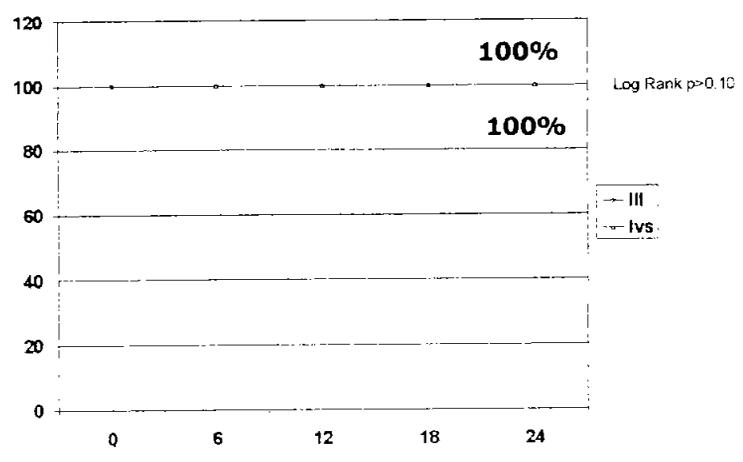


FIG. 29 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS IV VERSUS IVs

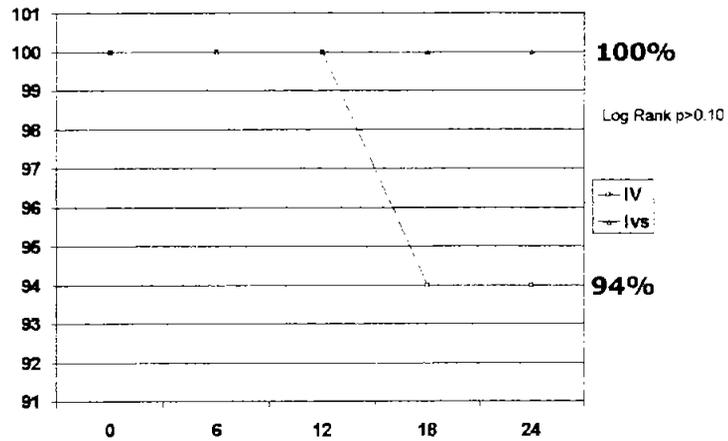


FIG. 30 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS III, IV y IVs

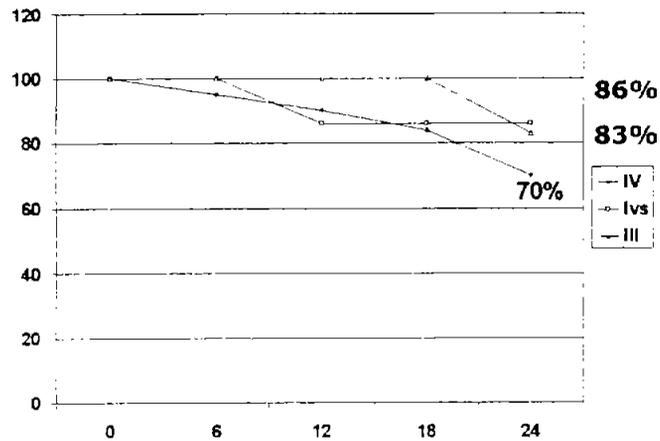


FIG. 31 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD
A 2 AÑOS DE PACIENTES CCN NEUROBLASTOMA
EN ESTADIOS IV VERSUS IVs

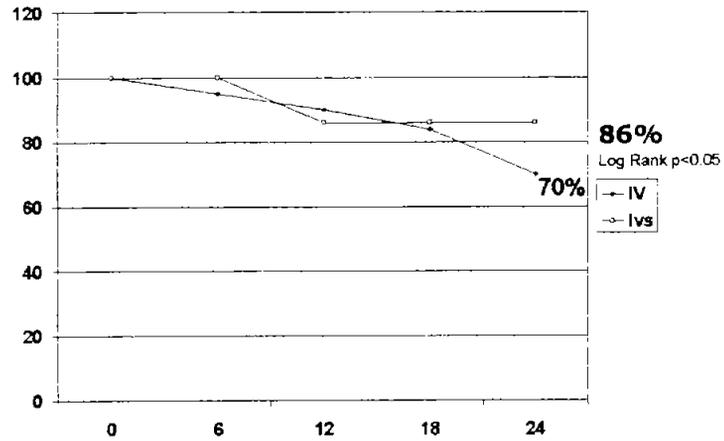


FIG. 32 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD
A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA
EN ESTADIOS III VERSUS IV

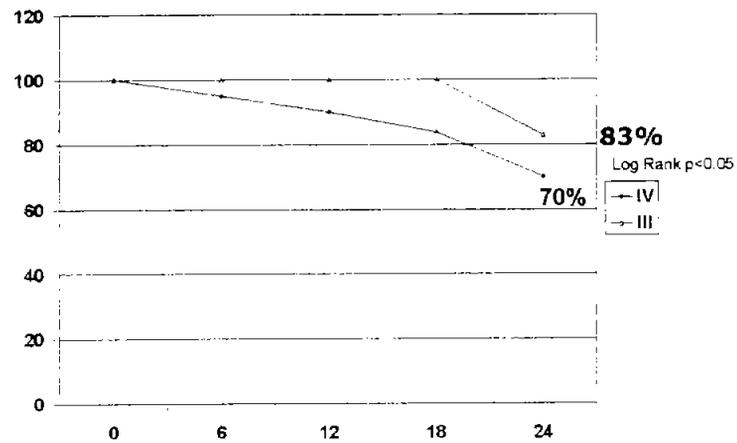


FIG. 33 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS III VERSUS IVs

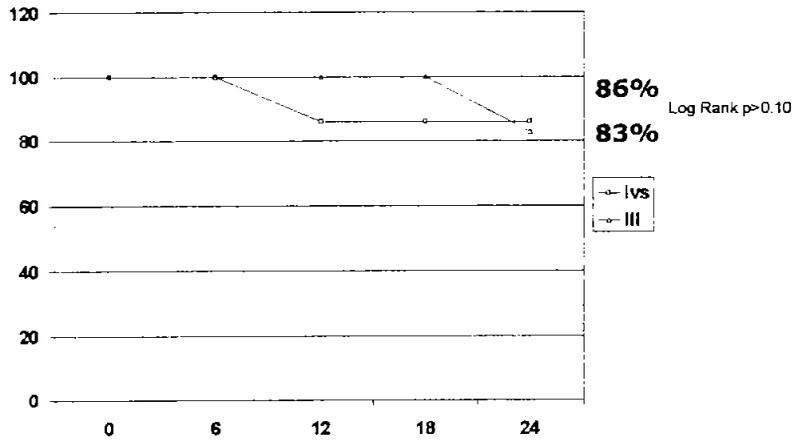


FIG. 34 SOBREVIDA A 2 AÑOS DE PACIENTES < DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

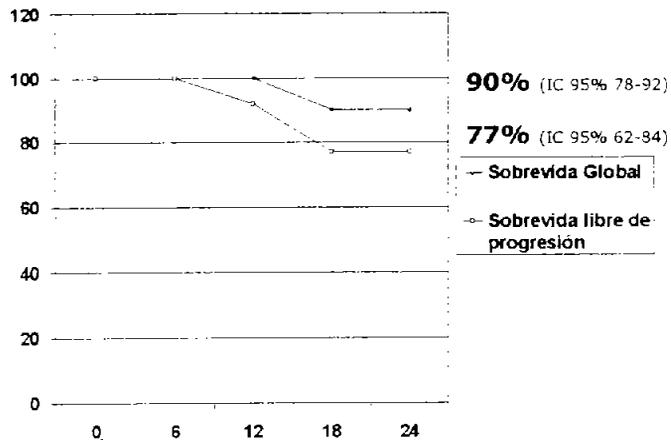


FIG. 35 SOBREVIDA A 2 AÑOS DE PACIENTES > DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

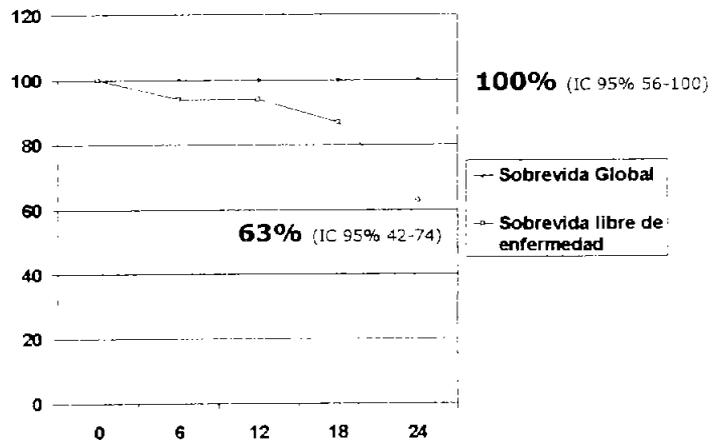


FIG. 36 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS DE PACIENTES < VERSUS > DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

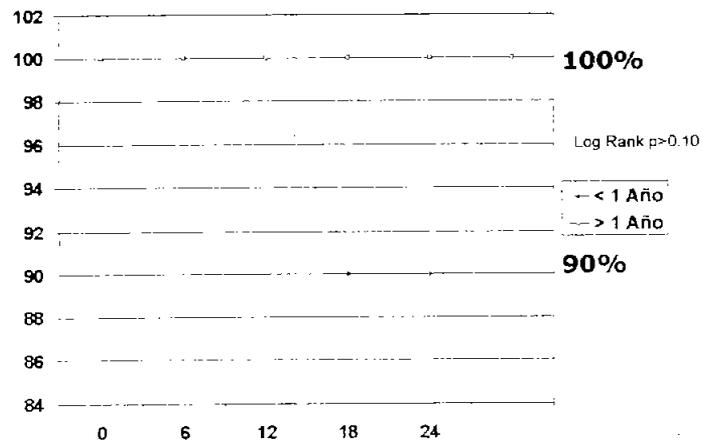


FIG. 37 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2 AÑOS DE PACIENTES < VERSUS > DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

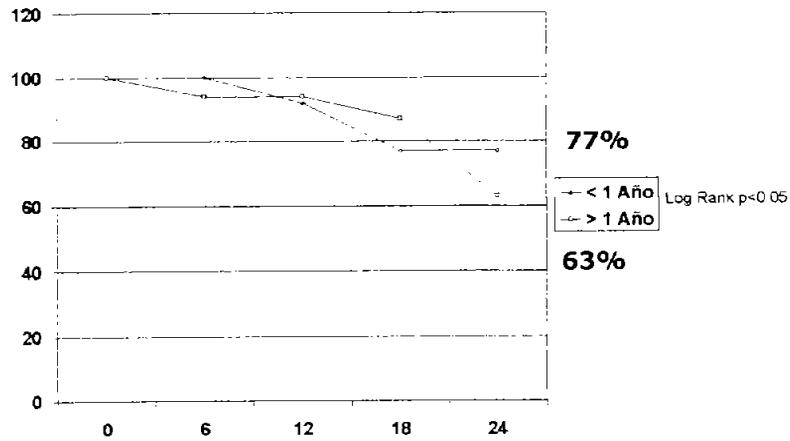


FIG. 38 SOBREVIDA A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS TRATADOS CON I131-MIBG

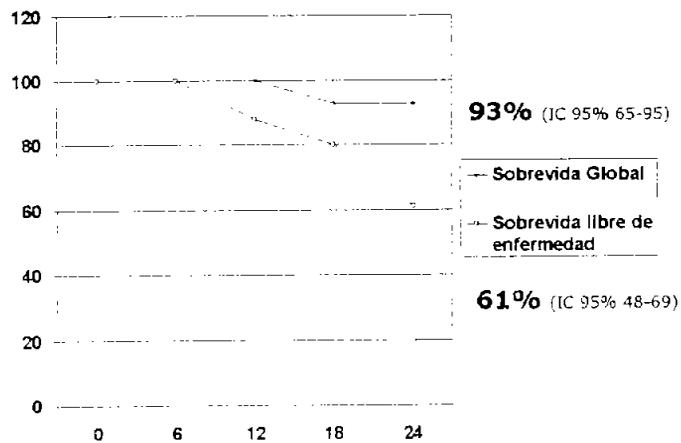


FIG. 39 SOBREVIDA A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS SIN TRATAMIENTO CON I131-MIBG

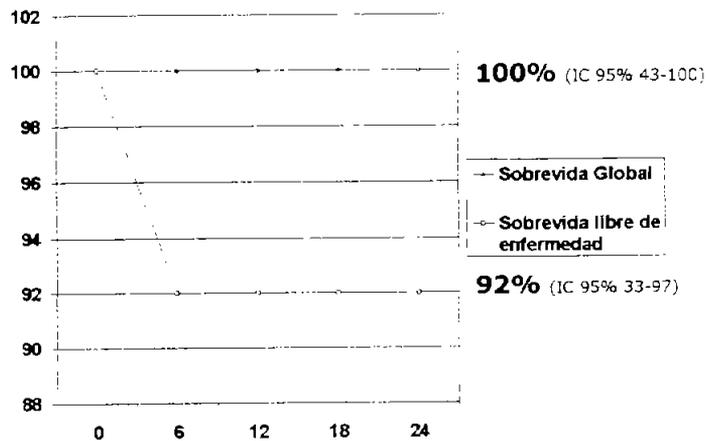


FIG. 40 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS CON VERSUS SIN TRATAMIENTO CON I131-MIBG

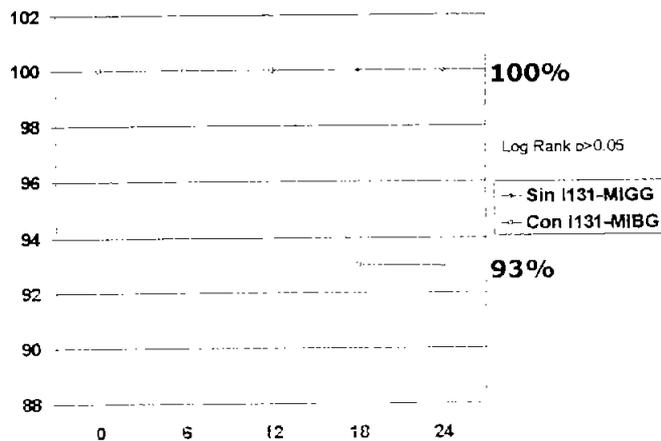


FIG. 41 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 2 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS CON VERSUS SIN TRATAMIENTO CON I131-MIBG

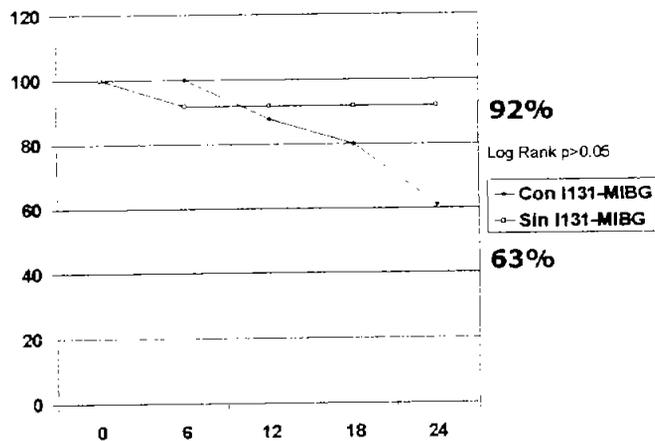


FIG. 42 SOBREVIDA A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

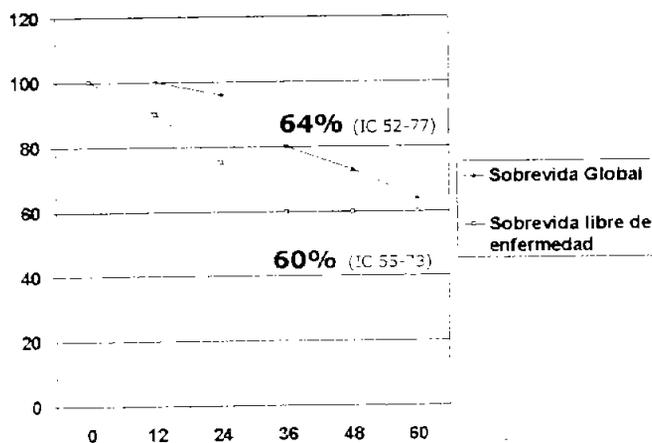


FIG. 43 SOBREVIDA A 5 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO IV

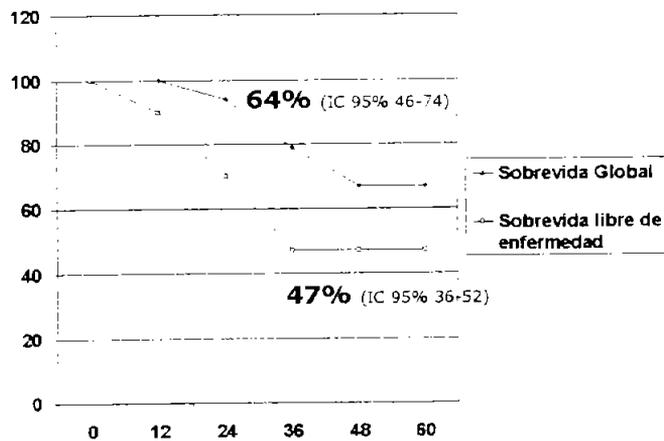


FIG. 44 SOBREVIDA A 2 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO III

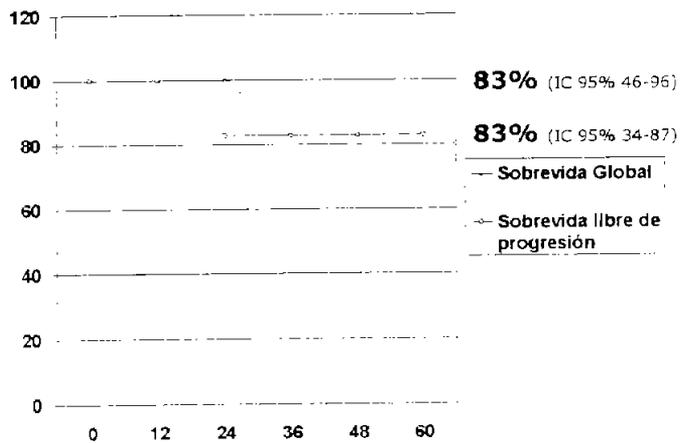


FIG. 45 SOBREVIDA A 5 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO IVs

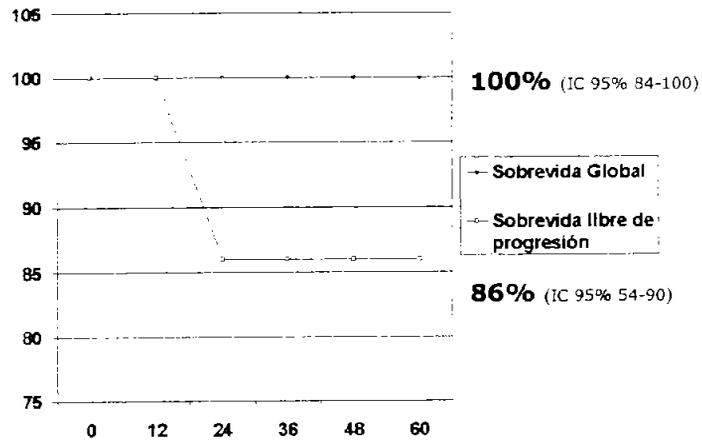


FIG. 46 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS
DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA
EN ESTADIOS III, IV y IVs

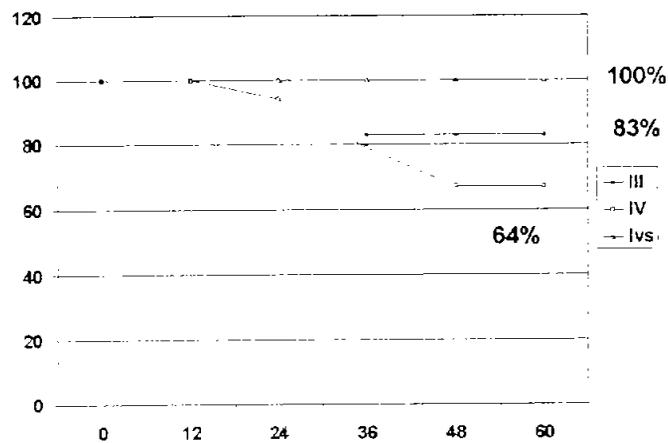


FIG. 47 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO III VERSUS IV

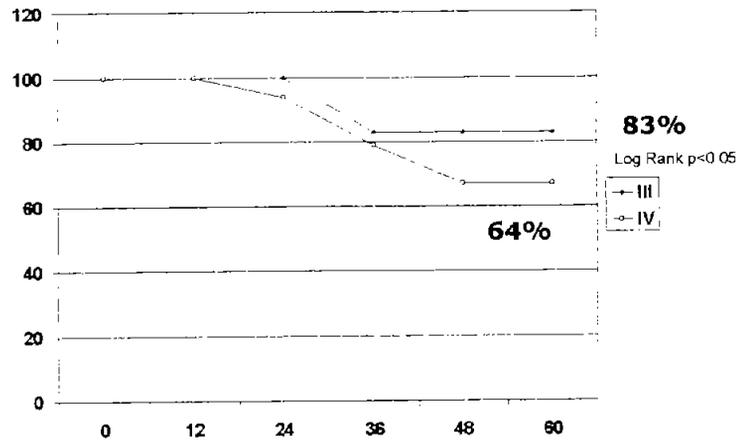


FIG. 48 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIO III VERSUS IVs

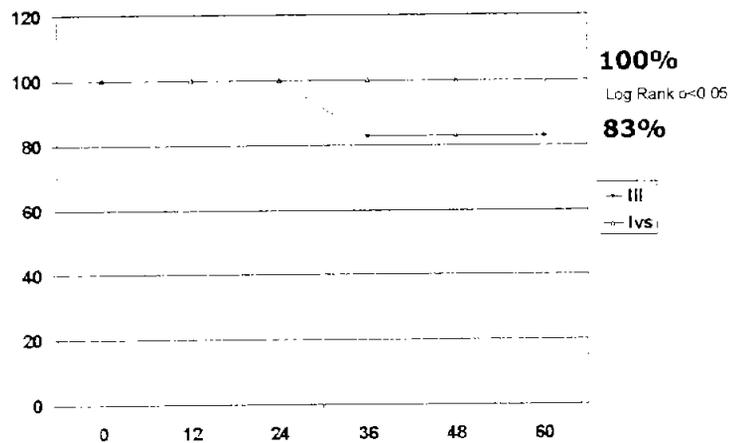


FIG. 49 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS IV VERSUS IVs

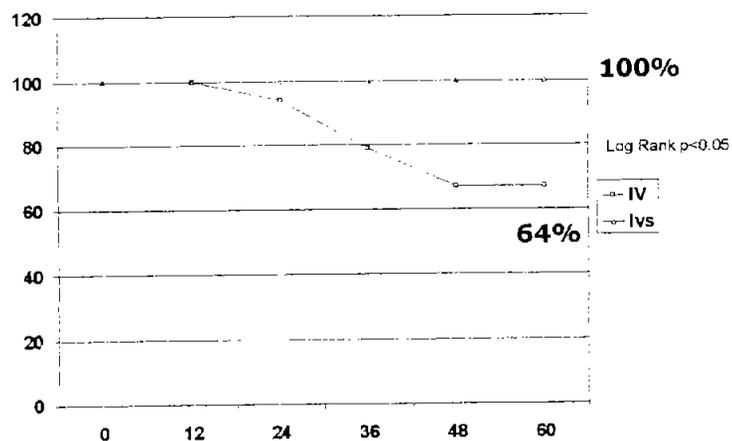


FIG. 50 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS III, IV y IVs

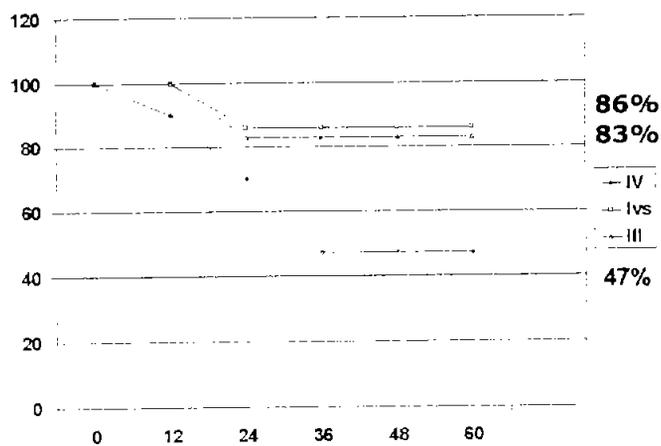


FIG. 51 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS IV VERSUS IVs

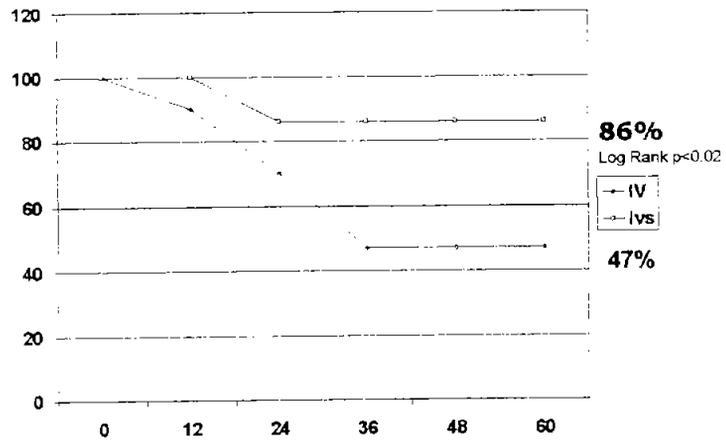


FIG. 52 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS III VERSUS IV

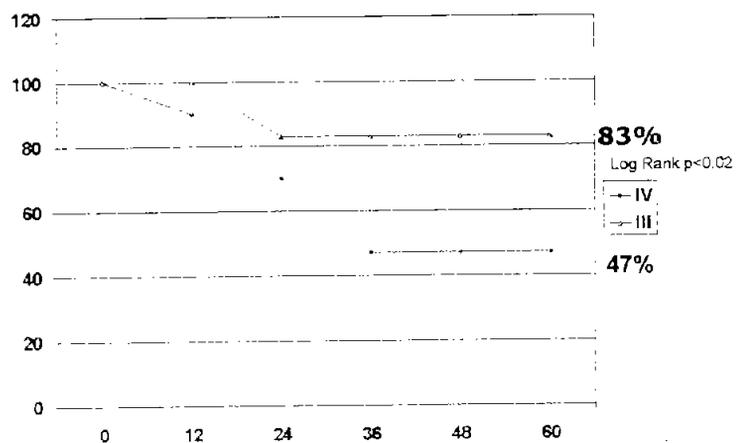


FIG. 53 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS III VERSUS IVs

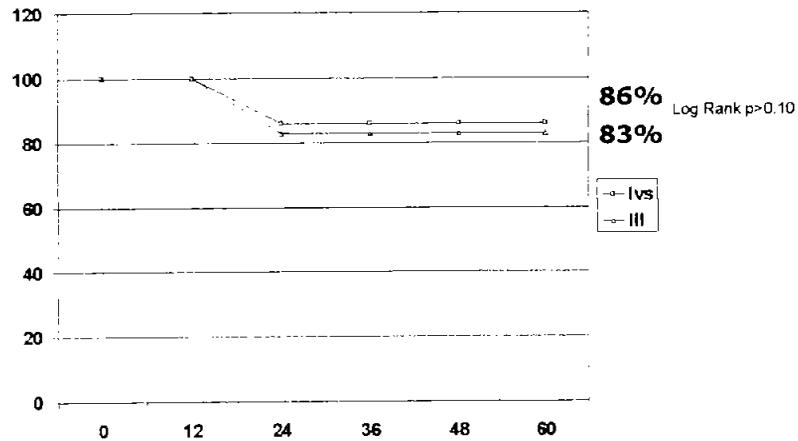


FIG. 54 SOBREVIDA A 5 AÑOS DE PACIENTES < DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

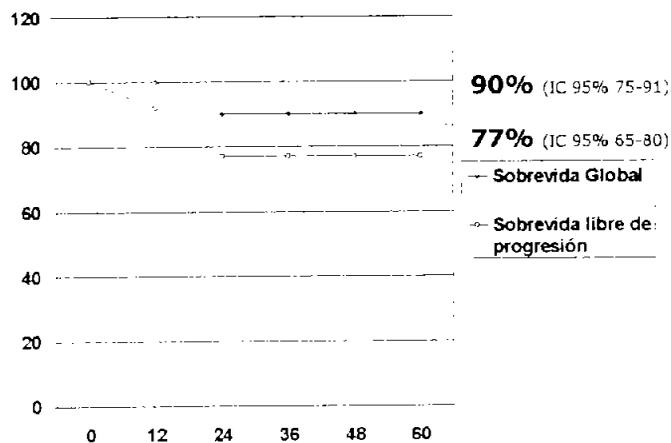


FIG. 55 SOBREVIDA A 5 AÑOS
DE PACIENTES > DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA
EN ESTADIOS AVANZADOS

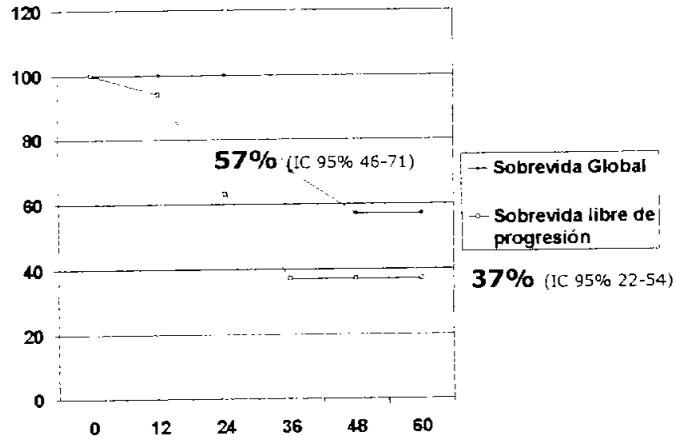


FIG. 56 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS
DE PACIENTES < VERSUS > DE 1 AÑO CON
NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

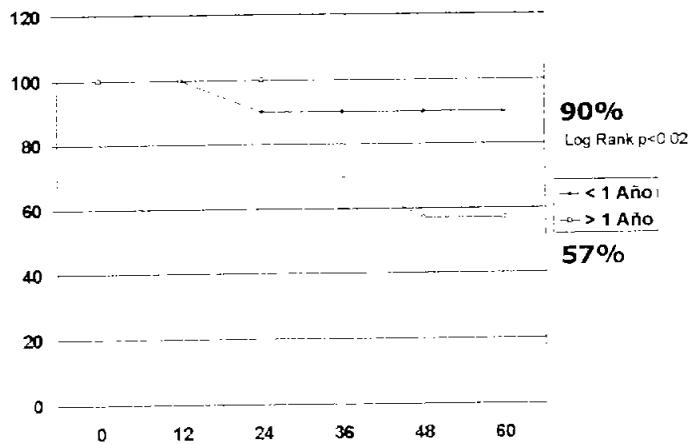


FIG. 57 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS DE PACIENTES < VERSUS > DE 1 AÑO CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS

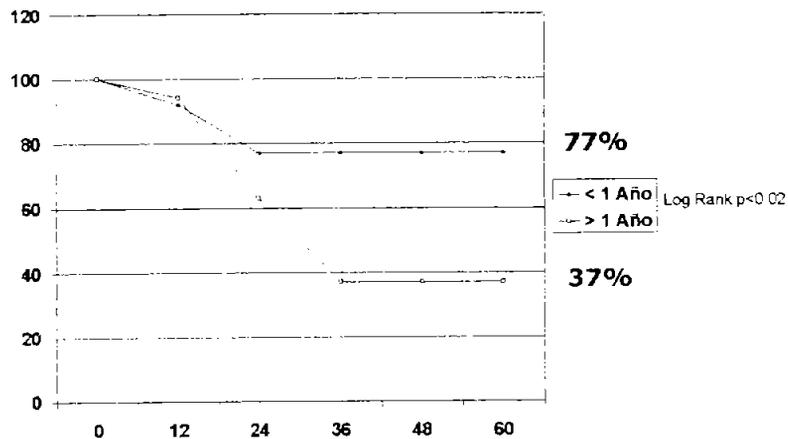


FIG. 58 SOBREVIDA A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS TRATADOS CON I131-MIBG

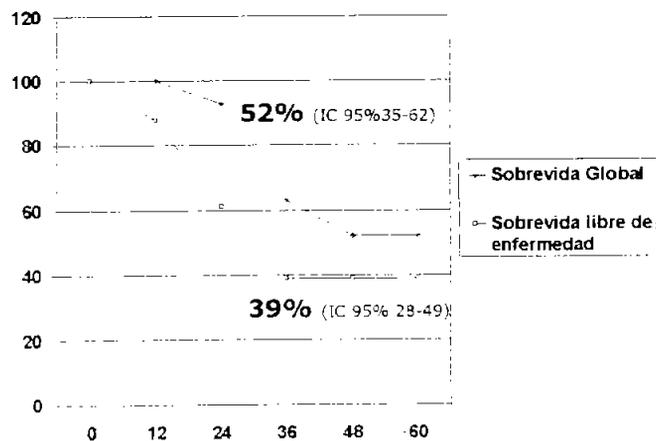


FIG. 59 SOBREVIDA A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS SIN TRATAMIENTO CON I131-MIBG

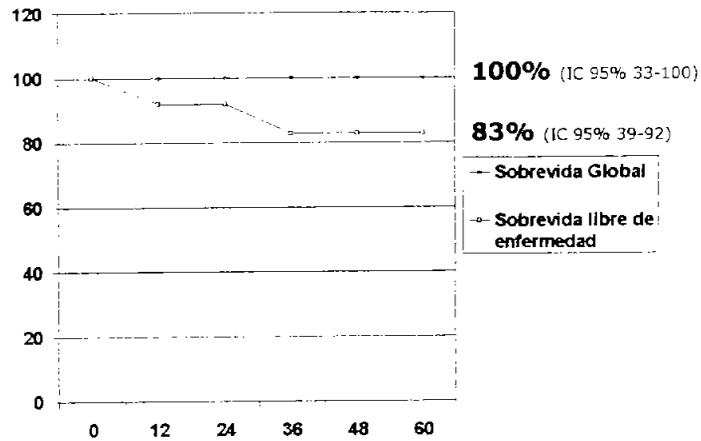


FIG. 60 SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS CON VERSUS SIN TRATAMIENTO CON I131-MIBG

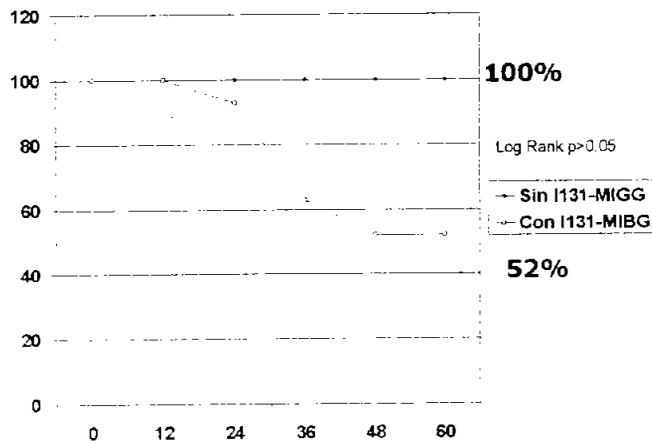
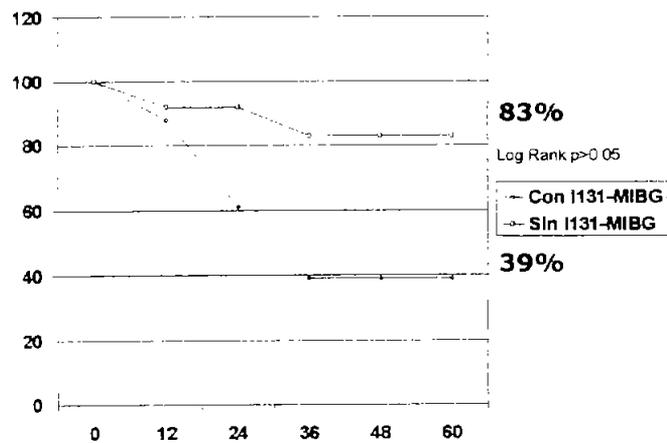


FIG. 61 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA EN ESTADIOS AVANZADOS CON VERSUS SIN TRATAMIENTO CON I131-MIBG



Los resultados del análisis actuarial revelaron varios aspectos interesantes e incluso inesperados. En los primeros 2 años de seguimiento la sobrevida global de los pacientes con neuroblastomas en estadios avanzados (III, IV y IVs) fue de 96% (IC95% 66-98) con una sobrevida libre de enfermedad del 75% (IC95% 45-87) (FIGURA 20). Al desglosarse por estadios el IV tuvo una sobrevida global del 94% a 2 años (IC95% 66-94), con una sobrevida libre de enfermedad del 70%, es decir que en los primeros 2 años el riesgo de presentar una recaída para este grupo es del 30% (FIGURA 23). Para el estadio III la sobrevida global fue del 100% (IC95% 66-100), con una sobrevida libre de enfermedad del 83% (IC95% 64-87) (FIGURA 24) La sobrevida global para los pacientes en estadio IVs fue también del 100% (IC95% 84-100) con una sobrevida libre de enfermedad del 86% (IC64-87) (FIG 25). Al realizar la comparación de los 3 grupos en relación a sobrevida no se encontró significancia estadística mediante la prueba de log rank, sólo discretamente en la sobrevida libre de enfermedad entre el grupo de pacientes con estadio IV y aquellos con estadios III y IVs, no así entre estos 2 últimos (FIGURAS 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 y 33). Llama la atención las altas sobrevivencias encontradas, sin embargo debe tomarse en cuenta que el análisis se realizó agrupando los estadios III y IVs con mejor pronóstico con el IV, y que además casi la mitad de los pacientes eran menores de un año, con un mejor desenlace esperado. También debe considerarse que casi el 20% de los pacientes abandonó el tratamiento, lo cual indudablemente tiene gran importancia.

Al calcular la sobrevida global y libre de enfermedad a 2 años de los pacientes menores y mayores de un año se encontró que esta es de 90% (IC95% 78-92) y 77% (IC95% 62-84) para el primer grupo y de 100% (IC95% 56-100) y 63% (IC95% 42-74) para el segundo grupo (FIGURAS 34, 35, 36 y

37) . Aquí no era de esperarse una sobrevida mayor para este último, sin embargo el intervalo de confianza tiene un rango muy amplio, lo cual seguramente se debe al azar, ya que posteriormente se vió en el análisis de sobrevida a 5 años, que esta es mejor para el grupo menor de un año, tal y como se esperaba. El log rank no mostró diferencia en las curvas de sobrevida de estos 2 grupos). (FIGURAS 36 y 37).

Al analizarse al grupo de pacientes que recibieron I^{131} -MIBG y los que no, se encontró que la sobrevida global y libre de enfermedad para el primer grupo fue del 93% y 61%, versus un 100% y 92% del segundo grupo, sin haberse encontrado diferencia entre las curvas mediante la prueba de log rank. (FIGURAS 38, 39, 40, 41) Esto seguramente se debió a varios factores: En primer lugar hay que tomar en cuenta que en el grupo que no recibió I^{131} -MIBG está formado por 5 pacientes en estadio III los cuales están vivos y que por la etapa de su enfermedad el pronóstico es mejor que el estadio IV, y que seguramente no requirieron de tratamiento con I^{131} -MIBG por una buena respuesta al tratamiento inicial. También se incluyeron en este grupo a 4 pacientes en estadio IV los cuales abandonaron su tratamiento al momento de la recaída, por lo cual no terminaron su tratamiento y seguramente el desenlace fue mortal. Por último se incluyeron también a 4 pacientes en estadio IV que se encuentran vivos, pero 3 de los cuales se diagnosticaron antes del año de edad, teniendo un mejor pronóstico desde un principio. Todos estos puntos explican la diferencia entre las curvas, pero que sin embargo no permiten que ambos grupos sean del todo comparables.

El análisis de sobrevida a los 5 años reveló una sobrevida global del 64% (IC95% 52-77) con una sobrevida libre de enfermedad del 60% (FIGURA 42).

Para los pacientes en estadio IV la sobrevida global fue del 64% y la libre

de enfermedad del 47%, mientras que para los pacientes en estadio III ambas resultaron en 83% y para los pacientes en estadio IVs resultaron en 100 y 86%, respectivamente . EL log rank fue significativo al comparar todas las curvas (FIGURAS 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53).

Para los pacientes menores de 1 año la sobrevida global a 5 años fue del 90% con una sobrevida libre de enfermedad del 77%, mientras que para los mayores de 1 año esta se calculó en 57 y 37%, lo cual fue significativamente estadístico al comprara mediante log rank y que claramente demuestra que los pacientes menores de un año tienen un pronóstico muy bueno en comparación con los mayores (FIGURAS 54, 55, 56, 57).

Al comparar la sobrevida global y a 5 años de los pacientes que recibieron I¹³¹-MIBG en comparación con los que no la recibieron, los resultados fueron similares a los encontrados en las curvas a 2 años del diagnóstico. Estas fueron de 52 y 39% versus 100 y 83%, respectivamente, nuevamente con un log rank no significativo para demostrar diferencia entre las curvas, lo cual confirma lo ya antes mencionado de que ambos grupos no son comparables por lo aspectos ya comentados (FIGURAS 58, 59, 60, 61).

El comportamiento de las curvas de sobrevida a 10 años fue exactamente igual al de las curvas a 5 años, por lo que sólo se comenta este hallazgo que se puede observar en las hojas del cálculo de la sobrevida actuarial sin haberse graficado los resultados.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El tratamiento con I^{131} -MIBG es una modalidad terapéutica relativamente nueva, que permite al oncólogo pediatra, por lo menos en parte, alcanzar la meta de tratar un tumor en forma específica. Los resultados de la administración terapéutica de este radiofármaco en neuroblastoma refractario o en recaída deben ser vistos como de sumo valor para el tratamiento de esta grave enfermedad neoplásica (39)

Después de una primera fase en que la I^{131} -MIBG fue fundamentalmente utilizada como monoterapia de rescate en pacientes refractarios a la quimioterapia (40), se puede observar que a través de su empleo combinado con otras modalidades se abren nuevas posibilidades y estrategias en el tratamiento del neuroblastoma.

Se ha hecho énfasis en probar la eficacia de la combinación de I^{131} -MIBG con cirugía, quimioterapia y trasplante de médula ósea. Ésta se ha realizado en forma secuencial utilizándose I^{131} -MIBG como modalidad de primera línea para permitir la cirugía por reducción tumoral en neuroblastoma inoperable estadio III o IV al momento del diagnóstico, continuar con quimioterapia y reservar el trasplante de médula ósea para los casos sin remisión completa.

En el Hospital de Pediatría este tratamiento se utiliza para pacientes en estadios avanzados, pacientes con recaídas o con enfermedad refractaria.

De Kraker y cols utilizaron dosis iniciales de 200 mCi seguidas por 100 mCi cada 4 semanas en 2 a 5 ciclos se logrando una respuesta objetiva evaluada por ultrasonido o TAC del 82% en 54 pacientes.

La toxicidad hematológica fue del 37% (41). La supervivencia a 5 años en pacientes que completaron el tratamiento fue del 37%. Se observó que una buena parte de los casos refractarios o de recidivas se dieron en pacientes que presentaban marcadores biológicos desfavorables (amplificación N-MYC, pérdida de heterocigocidad del cromosoma 1p, índice ADN, etc.).

En nuestra serie se logró una respuesta objetiva, es decir parcial o completa en el 66.7% de los pacientes, lo cual traduce una buena respuesta tumoral mediante la utilización de este radiofármaco. La toxicidad después de la administración de fue tolerable habiéndose encontrado toxicidad hematológica grado 2 en el 27.7% de los pacientes, grado 3 en el 44.4% y grado 3 en el 16.6%. Se presentó sólo una muerte relacionada con la mielosupresión secundaria al tratamiento oncológico con quimioterapia.

Para tratar a los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, según la clasificación del International Neuroblastoma Staging System (INSS) que incorpora además marcadores biológicos e histológicos (42), se ha empezado a utilizar recientemente en Holanda la combinación de I^{131} -MIBG con Topotecan (actuando sobre la topoisomerasa I evitando que el ADN de la célula tumoral se replique y repare) en ciclos con intervalos de 4 semanas en que ambos compuestos se administran en forma sucesiva. La reducción de la masa tumoral con I^{131} -MIBG ha llevado a mejorar las posibilidades quirúrgicas posteriores. Esta terapéutica es también de aplicable en el paraganglioma. En este estudio se pudo observar que el tratamiento con I^{131} -MIBG combinado con quimioterapia en un paciente con un neuroblastoma abdominal y diversas metástasis óseas pudo después del primer ciclo de terapia combinada producir una disminución de la actividad tumoral en las zonas tumorales inicialmente

hipercaptantes y un aumento en la región originalmente hipocaptante. Al mismo tiempo se observó normalización de la imagen a nivel de las metástasis periféricas (42). De acuerdo a este reporte se podría intentar realizar una modalidad terapéutica similar en nuestra institución mediante el uso de irinotecan combinado con I^{131} -MIBG, que tiene el mismo mecanismo de acción del topotecan, con lo que probablemente se podrían alcanzar resultados similares.

En nuestro hospital se ha llegado a utilizar también el tratamiento combinado con I^{131} -MIBG y quimioterapia, administrándose primero esta última para "reclutar" a las células neoplásicas y posteriormente "consolidar" el tratamiento con la I^{131} -MIBG para inducir apoptosis en un mayor número de células.

Además se ha utilizado la combinación de I^{131} -MIBG con quimioterapia a dosis habituales o altas en pacientes con recaída o tumor residual. En un estudio publicado por Mastrangelo en Italia en 16 pacientes tratados con cisplatino / ciclofosfamida (n = 9) o cisplatino / ciclofosfamida / VP16 / Vincristina (n = 7) y una dosis única de 200 mCi I^{131} -MIBG se obtuvo remisión parcial en 12 pacientes, observándose sólo toxicidad moderada (43).

En otro estudio de fase I realizado por Miano se administró I^{131} -MIBG 7 a 10 días previos a la quimioterapia a dosis altas (busulfán y melfalán) y se realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en un grupo de 17 pacientes con neuroblastoma residual captante y se le comparó con un grupo similar de 15 pacientes que no recibieron I^{131} -MIBG. Se observó un ligero porcentaje mayor de pacientes con toxicidad gastrointestinal leve o moderada en el grupo que había recibido I^{131} -MIBG adicional. En 2 pacientes con I^{131} -

MIBG se dieron complicaciones pulmonares. Durante el seguimiento se presentaron recaídas en 6 pacientes que habían recibido I^{131} -MIBG con una mediana de 18 meses, y en 7 del grupo control con una mediana de 3 meses (44).

Voute y cols intentaron también la potenciación del efecto de irradiación de la I^{131} -MIBG con la adición de oxígeno hiperbárico, lo cual ha llevado a un ligero incremento en la supervivencia a los 2 años en comparación con pacientes que sólo habían recibido I-MIBG (45). Lode y cols., basado en el conocimiento de los altos niveles de ferritina que contiene el neuroblastoma, añadió vitamina C al régimen de I^{131} -MIBG y oxígeno hiperbárico con el objetivo de aumentar el daño por radicales libres de oxígeno dentro de las células de neuroblastoma, actuando la vitamina C como pro-oxidante en presencia de ferritina y aumentando el número de radicales libres (46). Este estudio de fase I/II está actualmente en fase de evaluación en Holanda. Hasta el momento se ha observado que las extensas metástasis óseas de neuroblastoma han tenido una significativa reducción de la actividad tumoral observada en la gammagrafía realizada después de 2 ciclos de I^{131} I-MIBG combinado con oxígeno hiperbárico.

Por último se ha tratado de utilizar la combinación de I^{131} -MIBG con otras modalidades de radiofármacos. Un ejemplo del empleo de dos diferentes radiotrazadores para el diagnóstico y potencial tratamiento del neuroblastoma ha sido recientemente publicado por Hoefnagel (47). En una prueba de laboratorio este autor pudo observar que la eficacia terapéutica del I mAb chCE7 fue incluso superior a la de la I^{131} -MIBG en un modelo animal de neuroblastoma implantado obteniéndose casi remisión completa del tumor y

retardo del crecimiento tumoral de hasta 34 días (contra 24 para la I^{131} -MIBG). En los gamagramas diagnósticas de 7 pacientes se observaron discordancias en la captación de ambos trazadores en diversos sitios tumorales lo que confirma la heterogenicidad celular del neuroblastoma abriendo la posibilidad de utilizar este anticuerpo complementariamente a la I^{131} -MIBG.

En el presente trabajo se pudieron observar varios aspectos interesantes del uso de I^{131} -MIBG como modalidad terapéutica, la cual fue indicada en aquellos pacientes con enfermedad en estadios IV o IVs, o en pacientes estadio III con enfermedad recurrente, progresiva o refractaria al tratamiento convencional con quimioterapia. Un punto muy importante es que la utilización de la I^{131} -MIBG debe llevarse a cabo en conjunto con las otras modalidades terapéuticas angulares en el tratamiento del neuroblastoma como lo son la cirugía y la quimioterapia. El argumento de administrar un tratamiento sumamente específico y dirigido a las células del neuroblastoma ha hecho que la I^{131} -MIBG haya cobrado mucha fuerza principalmente por los grupos europeos de Oncología Pediátrica y Medicina Nuclear para el tratamiento de esta terrible enfermedad, cuya sobrevida en estadios avanzados llega a ser de entre un 20 y 40%, de acuerdo a lo reportado por la literatura. En este intento por brindar otras opciones de tratamiento a estos pacientes se ha utilizado la dosis terapéutica con I^{131} -MIBG para mejorar la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes. Existen varios aspectos que deben tomarse en cuenta: 1) El tratamiento con I^{131} -MIBG debe considerarse de acuerdo al estado clínico del paciente valorando todas las posibilidades terapéuticas (IMAGEN 1). 2) Para poder administrar el tratamiento con I^{131} -MIBG es necesario contar con un rastreo previo positivo del tumor y/o sus metástasis (IMAGEN 2). 3) El

gamagrama óseo es una herramienta útil en el seguimiento posterior a la administración del tratamiento (IMAGEN 3). 4) Un punto importante es que el rastreo con I^{131} -MIBG es altamente sensible para detectar metástasis (IMAGEN 4). 5) La captación es mayor en el sitio del tumor primario y de sus metástasis, disminuyendo después de la aplicación de la dosis terapéutica y la cirugía (IMAGEN 5, 6, 7, 8, 9, 10). 6) Es evidente la disminución de la captación de la I^{131} -MIBG en el rastreo posterior a la aplicación del radiofármaco, lo cual traduce un decremento en la actividad tumoral que debe reflejarse en la sobrevida del paciente.

En el presente estudio observamos un claro efecto sobre la sobrevida de aquellos pacientes que recibieron I^{131} -MIBG y quimioterapia, con una mejoría dramática en la sobrevida por arriba del 50%. Estos resultados son, sin duda muy alentadores, sin embargo deben tomarse con reserva ya que aunque este incremento en la sobrevida fue influenciado fuertemente por el tratamiento con I^{131} -MIBG, debe tomarse en cuenta el alto índice de abandonos, que casi la mitad de los pacientes son menores de un año y que de los pacientes actualmente vivos, 5 se encuentran todavía con actividad tumoral, no habiendo completado su tratamiento. Otro punto importante es que no pudo demostrarse en forma comparativa que al grupo que recibió I^{131} -MIBG le fue mejor que al que no la recibió, comparación que no fue posible hacer, porque este último grupo tuvo 5 pacientes en estadio III y 4 abandonos en recaída, lo cual hace difícil la comparación. Además, el tamaño de muestra es muy reducido, lo cual es difícil de corregir, ya que esta patología neoplásica en los niños tiene una baja frecuencia, que dificulta un mayor tamaño de muestra, ya que estos 31 pacientes son el resultado del trabajo y seguimiento de más de 10 años.

Es necesario realizar más estudios que evalúen la utilización de I^{131} -MIBG para despejar todavía muchas dudas que existen en cuanto a su utilización como lo es el momento ideal para su administración, las dosis terapéuticas que deben utilizarse, el tiempo de exposición, la dosis total y los intervalos de tiempo entre cada administración del radiofármaco.

Indudablemente que un ensayo clínico controlado podría responder algunas de estas preguntas, sin embargo, aquí surge el dilema ético de si puede dejar de administrarse un radiofármaco que ha mostrado su gran utilidad en varios estudios.

En la presente serie se encontró que en un 66.7% de los pacientes se logró una respuesta tumoral objetiva al tratamiento con I^{131} -MIBG, con toxicidad aceptable y lográndose una respuesta completa al tratamiento global en más del 50% y una respuesta parcial del 19.4% (global 70%), con lo que la sobrevida global obtenida con esta modalidad terapéutica es mayor al 60% con 48.4% de pacientes vivos sin AT y 16.1% con AT. Estos resultados son sin duda alentadores, pero dejan la puerta abierta a continuar la evaluación de este tratamiento.

CONCLUSIONES

Del presente estudio se desprenden las siguientes conclusiones:

- 1) La sobrevida a 2, 5 y 10 años de los pacientes que recibieron tratamiento con I^{131} -MIBG fue mayor al 50% en el presente estudio.
- 2) La I^{131} -MIBG puede ser utilizada en forma segura con una toxicidad aceptable.
- 3) Se ha logrado una buena respuesta clínica al tratamiento con I^{131} -MIBG y quimioterapia con tasas de respuesta objetiva mayores al 60%.
- 4) La I^{131} -MIBG debe utilizarse en los casos de neuroblastoma en estadios avanzados, enfermedad refractaria o progresiva.
- 5) Es necesario realizar más estudios que evalúen la utilización de esta modalidad de tratamiento, momento ideal para su administración, las dosis terapéuticas que deben utilizarse, el tiempo de exposición, la dosis total y los intervalos de tiempo entre cada administración del radiofármaco.

IMAGEN 1. TX CON I131-MIBG DEBE CONSIDERARSE EN
RELACIÓN AL EDO. CLÍNICO DEL PACIENTE
Y OTRAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS



STC29396.

Shulkin J Nuc Med 1998 Ar;39(4):679-88

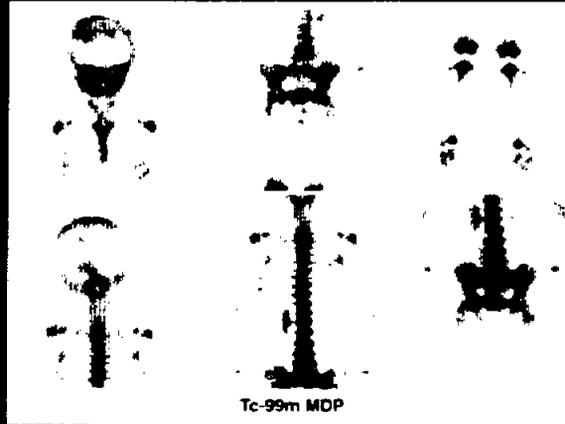
IMAGEN 2. NECESARIO PARA TX CON I131-
MIBG CONTAR CON RASTREO PREVIO
POSITIVO PARA EL TUMOR Y/O SUS
METÁSTASIS



P11J
21198.

Shulkin J Nuc Med 1998 Ar;39(4):679-88

**IMAGEN 3. EL GAMAGRAMA ÓSEO ES UNA
HERRAMIENTA ÚTIL DE SEGUIMIENTO**



**IMAGEN 4. CON EL RASTREO CON I131-MIBG
EL DX DE METÁSTASIS ES ALTAMENTE
CONFIABLE**



IMAGEN 5. CAPTACION ANTES Y
DESPUÉS DEL TX CON I131-
MIBG

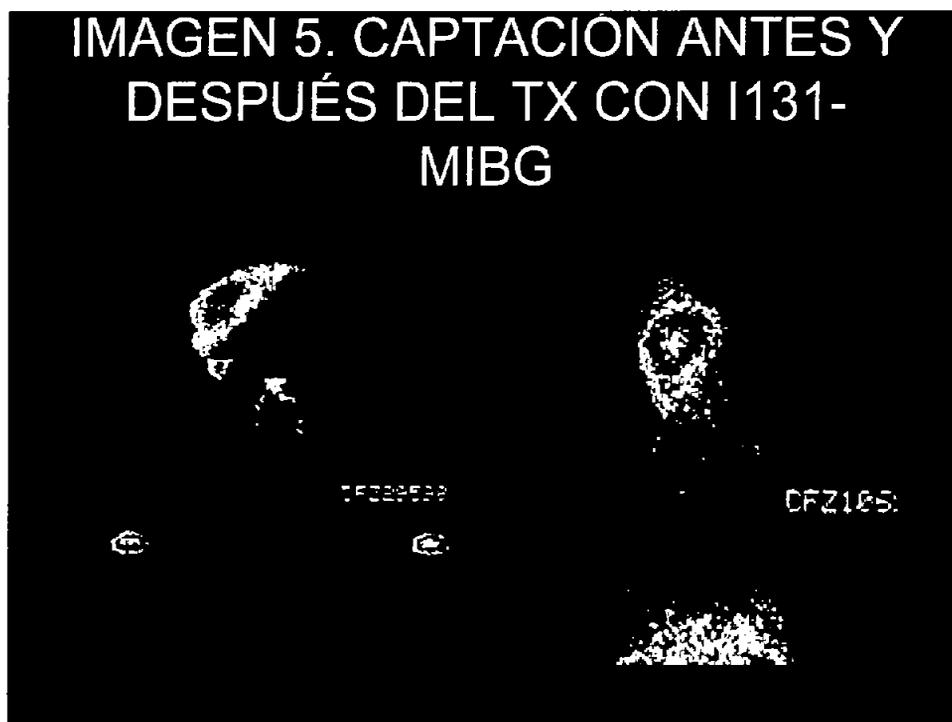


IMAGEN 6. CAPTACIÓN POSITIVA DE I131-
MIBG EN TUMOR PRIMARIO QUE
REBASA LA LÍNEA MEDIA

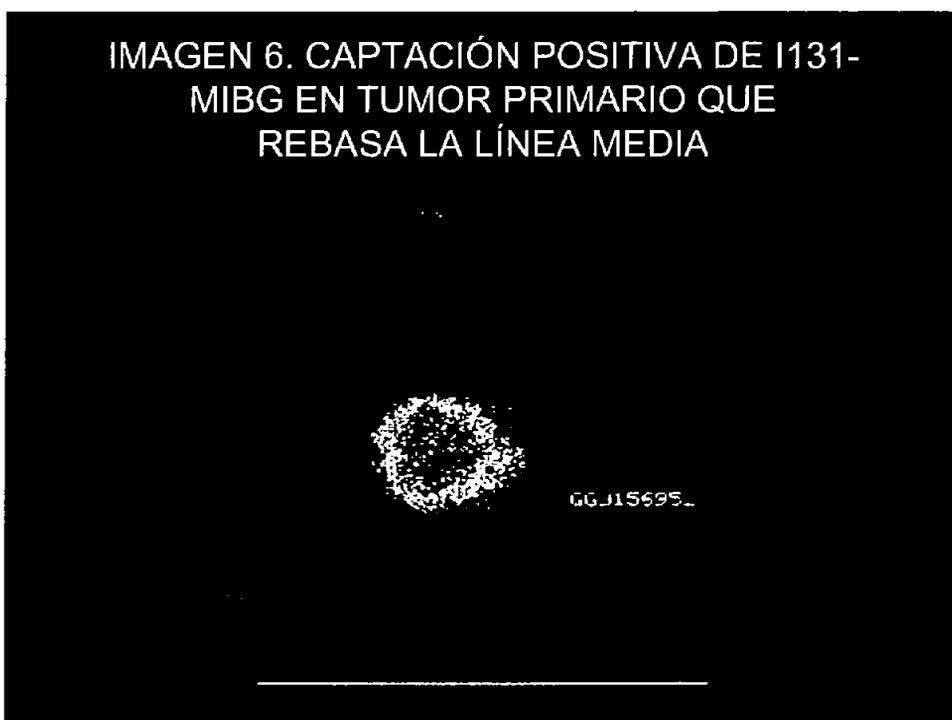


IMAGEN 7. METÁSTASIS ÓSEAS
AL DX

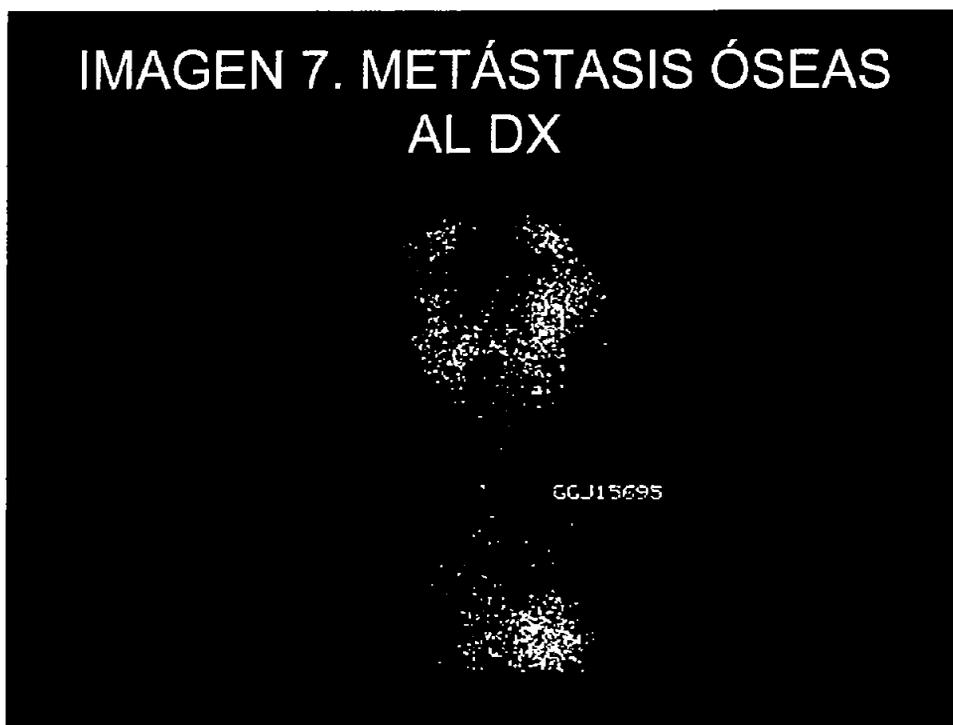


IMAGEN 8. CAPTACION ANTES Y
DESPUÉS DEL TX CON I131-
MIBG



IMAGEN 9. RESECADO EL TUMOR ES MÁS
EVIDENTE LA CAPTACIÓN DEL
RADIOFÁRMACO POR LAS METÁSTASIS
ÓSEAS.

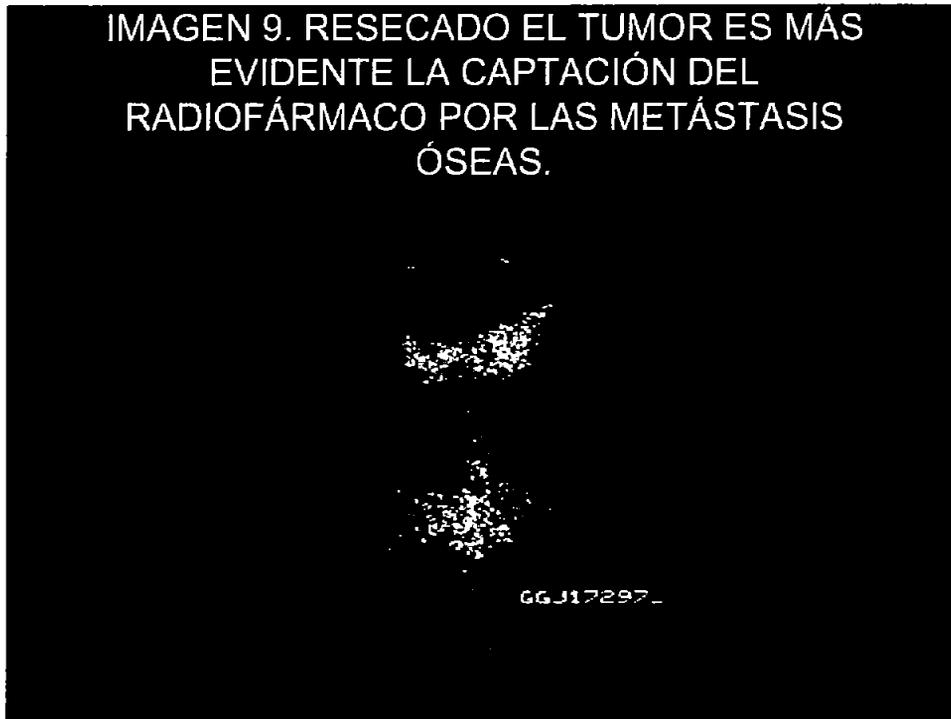
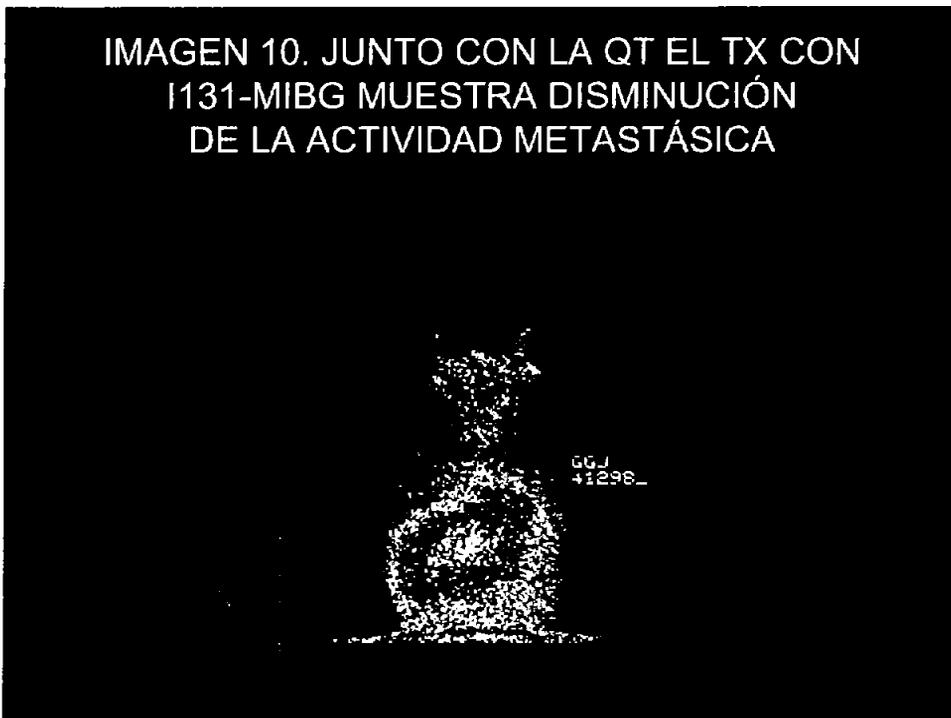


IMAGEN 10. JUNTO CON LA QT EL TX CON
1131-MIBG MUESTRA DISMINUCIÓN
DE LA ACTIVIDAD METASTÁSICA



BIBLIOGRAFÍA

1. Linet MS, Rices LAG, Smith MA, Tarone RE, Devesa. Recent trends in Childhood Cancer Incidence and Mortality in the United States. *JNCI*, 1999;91(12):1051-1058.
2. Tapia C, Roberto; Macias M, Carmen C. Compendio del registro histopatológico de las neoplasias en México. DGE/SSA, 1ra edición, 1999. Pag: 9, 25-51. Mariano Escobedo Eds. México D.F.
3. Fajardo-Gutierrez A, Navarrete-Martinez A: Incidence of Malignant Neoplasms in Children Attending Social Security Hospitals in México City; *Med Pediatr Oncol* 1997;29:208-12.
4. Fajardo GA, Mejia AM, Juárez SO, Rendón EM, Martínez MCG. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño. Un reto para conocer su epidemiología en niños mexicanos. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2001; 58:721-742.
5. Voute PA, In Sutow WW, Fembach DJ, Vierr DJ. Neuroblastoma. *Clin Ped Oncol* 1984; 2:559.
6. Allen RW, Ogden B. Fetal hydantoin syndrome and neuroblastoma. *JAMA* 1980; 244:1464.
7. Kinney H, Faix R. The fetal-alcohol syndrome and neuroblastoma. *Pediatrics* 1980; 66:130.
8. Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma. *Cancer* 1986; 57:1887.
9. Haase GM, Pérez C, Atkinson JB. Current Aspects of Biology, Risk Assessment and Treatment of Neuroblastoma. *Sem Surg Oncol* 1999; 16: 91-104.

10. Hayes FA, Green A, Rao BN. Clinical manifestations of neuroblastoma. *Cancer* 1989; 63:1211.
11. Sawada T, Kidowaki T. Neuroblastoma mass screen for early detection and prognosis. *Cancer* 1988; 62:2451.
12. Qwin J, Altman AJ. The multiple manifestations of neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1979; 1 :20
13. Kaplan S, Halbrook C, Crist W. Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *Am J Dis Child* 1980; 134:21.
14. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H. Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Síndrome in Neuroblastoma: Clinical Outcome and Antineuronal Antibodies- A Report from the Children's Cancer Group Study. *Med Ped Oncol* 2001; 36: 612-622.
15. Brodeur GM, Seeger RC, Barret A. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:1874.
16. Evans AE, Dangio DJ, Randolph JA. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 1971; 27:374.
17. Matthay K, Harland N, Sather R. Excellent outcome of stage II neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1989;7:236-44.
18. Rubie H, Hartman O, Giron A. Nonmetastatic thoracic neuroblastoma: A review of 40 cases. *Med Ped Oncol* 1991;19:253-7.
19. Mastrangelo R, Tornesello A, Mastrangelo S. Role of ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine in the treatment of Neuroblastoma. *Med Ped Oncol* 1998; 31: 22-26.

20. Tepmongkol S, Heyman S. ¹³¹I MIBG Therapy in Neuroblastoma: Mechanisms, Rationale and Current Status. *Med Ped Oncol* 1999; 32: 427-431.
21. Spegler BA, Ross RA, Biedler JL. Differential drug sensitivity of human neuroblastoma cells. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 959-964.
22. Berthold F, Hero B. Neuroblastoma: Current Drug Therapy recommendations as Part of the Total Treatment Approach. *Drugs* 2000; 59 (6): 1261-1277.
23. Soho s. Targeted radiotherapy for neuroblastoma. *Arch Dis Child* 1997; 77(5); 389-391.
24. Kushner B, Yeh SDJ, Kramer K, Larson SM, Cheung NKV. Impact of Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy on Assessing Response of High-Risk Neuroblastoma to Dose-Intensive Induction Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1082-1086.
25. Lavarone A, Lasorella A, Servidei T. Uptake and storage of metaiodobenzylguanidine are frequent neuronal functions of human neuroblastoma cell lines. *Cancer Res* 1993; 53: 304-309.
26. Mastrangelo R. The treatment of neuroblastoma with ¹³¹I-MIBG. *Med Ped Oncol* 1987; 15: 157-158.
27. Mastrangelo R, Voute PA. Session on the treatment of neuroblastoma with radioiodinated metaiodobenzylguanidine. Chairmen's report. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 260-262.
28. Haase GM, Pérez C, Atkinson JB. Current Aspects of Biology, Risk Assessment and Treatment of Neuroblastoma. *Sem Surg Oncol* 1999; 16: 91-104.

29. Castel V, Cañete A, Melero C, Acha T, Navajas A. Results of the Cooperative Protocol (M-III-95) for Mestastatic Relapses and Refractory Neuroblastoma. *Med Ped Oncol* 2000; 35: 724-726.
30. Yanik GA, Levine JE, Matthay KK, Sisson JC Shulkin BL. Pilot Study of Iodine-131-Metaiodobenzylguanidine in Combination With Myeloablative Chemotherapy and Autologous Stem-Cell Support for the Treatment of Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(8): 2142-2149.
31. Perel Y, Conway J, Kletzel M, Goldman J, Weiss S. Clinical Impact and Prognostic Value of metaiodobenzylguanidine Imaging in Children With Metastatic Neuroblastoma. *J Ped Hematol Oncol* 1999; 21(1): 13-18.
32. Voute PA, Van der Kleij A, Tiel-van Buul MMC. Radiation enhancement by radionuclide therapy and hyperbaric oxygenation. *Med Ped Oncol* 1997; 29: 375.
33. Goldberg SS, DeSantes K, Huberty JP, Price D, Hasegawa B. Engraftment After Myeloablative Doses of ¹³¹I-MIBG Followed by Autologous Bone Marrow Transplantation for Treatment of Refractory Neuroblastoma. *Med Ped Oncol* 1998; 30: 339-346.
34. Ibarra-Sarlat M, López-Aguilar E. Neuroblastoma: Experiencia y sobrevida en Hospital de Pediatría del C.M.N. SIGLO XXI. Tesis de Postgrado para obtener la especialidad en pediatría Médica, U.N.A.M., México D.F., 2001.
35. Mastrangelo R, D'Angio GJ. Summary of Discusión, Conclusions, and Recomendations: MIBG Symposium. *Med Ped Oncol* 1987; 15: 226-228.
36. Shapiro B, Gross MD. Radiochemistry, Biochemistry, and Kinetics of ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) and ¹²³I-MIBG: Clinical Implications of the Use of ¹²³I-MIBG. *Med Ped Oncol* 1987; 15: 170-177.

37. Weyl Ben Arush M, Ben Itzhak O, Yossilevski G, El Hasid R, Postovsky S, Israel O. Neuroblastoma Maturation by ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine in Chemoresistant Neuroblastoma. *Med Ped Oncol* 1999; 33: 418-419.
38. Beierwaltes WH. Treatment of Neuroblastoma with ^{131}I -MIBG: Dosimetric Problems and Perspectives. *Med Ped Oncol* 1987; 15:188-191.
39. Frappaz D. MIBG Assesment of Metastatic Neuroblastoma: Observer Dependency and Chemosensitivity Evaluation. *Med Ped Oncol* 2000; 34:237-241.
40. Hoefnagel CA, Voûte PA, de Kraker J, Marcuse HR. Radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using 131iodine metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1987;308-14.
41. De Kraker JD, Hoefnagel CA, Caron H, Valdés Olmos, Zsiros J, Heij HA, et al. First line targeted radiotherapy, a new concept in the treatment of advanced stage neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995;31A:600-2.
42. Pearson ADJ, Philip T. Prognosis of low-risk and high-risk neuroblastoma. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y and Voûte PA (eds.), *Neuroblastoma*, Elsevier Science b.v. 2000; 551-60.
43. Mastrangelo S, Tornesello A, Diociaiuti L, et al. Tretament of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining 131I-MIBG and multiple drug chemotherapy. *Br J Cancer* 2001;84:460-4.
44. Miano M, Garaventa A, Pizzitola MR, et al. Megatherapy combining I(131) metaiodobenzylguanidine and high-dose chemotherapy with haematopoietic progenitor cell rescue for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:571-4

45. Voûte PA, van der Kleij AJ, de Kraker J, Hoefnagel CA, Tiel-van Buul MM, van Gennip H. Clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV. *Eur J Cancer* 1995;31A:596-600.

46. Lode HN, Bruchelt G, Zinsser D, et al. Ascorbic acid induces lipid peroxidation in neuroblastoma SK-N-LO cells with endogenous ferritin content and loaded with Mab-ferritin immunoconjugate. *Anticancer Res* 1994;14:1903-6.

47. Hoefnagel CA, Rutgers M, Buitenhuis CKM, et al. A comparison of targetting of neuroblastoma with MIBG and anti L1-CAM antibody mAb chCE7: therapeutic efficacy in a neuroblastoma xenograft model and imaging of neuroblastoma patients. *Eur J Nucl Med* 2001;28:359-68.

**ANEXO I
CRITERIOS PARA LA EVALUACION DE TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA**

Tipos de toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Alérgica	Ausente	Edema	Broncoespasmo sin necesitar terapia parenteral	Broncoespasmo	anafilaxia
CARDIACA Ritmo Función Pericarditis	Ausente Ausente Ausente	Taquicardia sinusal, >110 en reposo Asintomático pero con signos cardiacos anormales Derrame asintomático	PVC unifocal arritmia atrial Disfunción sintomática pasajera sin necesitar tratamiento Sintomático, no requiere punción	PVC multifocal Disfunción sintomática con respuesta al tratamiento Taponade requiere punción	Taquicardia ventricular. Disfunción sintomática sin respuesta al tratamiento. Taponare. Requiere cirugía
Cutánea	Ausente	Eritema	Descamación seca, vesiculación prurito	Descamación humedada, ulceración	Dermatitis exfoliativa, necrosis necesitando cirugía.
Cabello	Nada	Perdida minima	Alopecia moderada en parches	Alopecia total reversible	Alopecia irreversible
Infección (especificar sitio)	Nada	Infección leve	Infección moderada	Infección grave	Infección grave con hipotensión arterial
GASTROINTESTINAL Bilirrubinas Transaminasas (TGO/TGP) Fosfatasa alcalina Oral Nausea/vómito Diarrea	<1.25xN** <1.25xN** ausente ausente ausente ausente	1.26-2.5 x N 1.26-2.5 x N 1.26-2.5 x N irritación, eritema náusea transitoria < 2 días	2.6-5 x N 2.6-5 x N 2.6-5 x N eritema, úlcera, ingiere sólidos, vómito transitorio tolerable > 2 días	5.1-10 x N 5.1-10 x N 5.1-10 x N úlceras, requiere dieta líquida. vómito requiere terapia. Intolerable requiere terapia	>10 x N >10 x N >10 x N imposible la alimentación vómito incontrolable hemorragia deshidratación
HEMATOLÓGICA Hemoglobina(g/100 ml) Leucocitos (1000/mm ³) Granulocitos Plaquetas(1000/m ³) Hemorragia	>11.0 >4.0 >2.0 >100 ausente	9.5 – 10.9 3.0-3.9 1.5-1.9 75-99 petequias	8.0-9.4 2.0-2.9 1.0-1.4 50-74 pérdida sanguínea leve	6.5-7.9 1.0-1.9 0.5-0.9 25-49 pérdida sanguínea considerable	< 6.5 <1.0 <0.5 >25 pérdida sanguínea debilitante

Tipos de toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
NEUROLÓGICA Estado de conciencia Periférica	Alerta Ausente	Letargo transitorio Parestesias y/o disminución de reflejos tendinosos	Somnolencia, >50 % del tiempo en vigilia Parestesias graves y/o debilidad ligera	Somnolencia, < 50 % del tiempo en vigilia Parestesias intolerables y/o pérdida marcada de función motora	Coma Parálisis
RENAL, VESICAL Urea, BUN Creatinina Proteinuria Hematuria	<1.25 x N <1.25 x N ausente ausente	1.26-2.5 x N 1.26-2.5 x N <0.3g/100 ml microscópica	2.6-5 x N 2.6-5 x N 0.3-1.0 g/100 ml macroscópica	5.1-10 x N 5.1-10 x N >1.0g/100 ml macroscópica coágulo	>10 x N >10 x N síndrome nefrótico uropatía obstructiva
PULMONAR	Ausente	Síntomas leves	Diseña de esfuerzo	Diseña en reposo	Requiere reposo completo en cama
Fiebre (inducida por droga)	Ausente	<38C	38 C – 40 C	> 40 C	Fiebre con hipotensión
Dolor (asociado al tratamiento)	Ausente	Ligero	Moderado	Grave	Incontrolable