

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

*Evaluación cualitativa de la literatura sobre la intervención
quirúrgica en pacientes pediátricos con neuroblastoma*

TRABAJO DE TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. OSCAR IVAN BARRON ZACARIAS

TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA
DR. Jorge E. Maza Vallejos

MÉXICO, D. F.

2006



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.

INDICE

- A1 Caratula y agradecimientos
- A2 Indice
- A3 Resumen
- A4 Antecedentes
- A5 Planteamiento del problema
- A6 Objetivos
- A7 Material y Métodos
 - Criterios para la selección de los estudios de esta revisión
 - Tipo de estudio
 - Tipos de intervención
 - Tipos de medida de resultados
 - Estrategia de Búsqueda
 - Método de Revisión
 - Descripción de los estudios
- A8 Resultados
- A9 Discusión
- A10 Conclusiones
- A11 Anexo 1
- A12 Anexo 2
- A13 Bibliografía

Evaluación cualitativa de la literatura sobre la intervención quirúrgica en pacientes pediátricos con neuroblastoma

Dr. Oscar Iván Barrón Zacarías*, Dr. Jaime Shalkow Klincovstein **, Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez***.

* Médico Residente del cuarto año de Cirugía Pediátrica INP

** Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica INP

*** Departamento de Metodología de la Investigación INP

RESUMEN

El neuroblastoma es uno de los tumores más comunes en la infancia y la edad pediátrica

El sitio del tumor primario, la producción de sustancias metabólicamente activas y la presencia de enfermedad metastásica, determinan la presentación y síntomas en el paciente. La localización del tumor primario está influenciada por la edad del paciente al momento del diagnóstico.

La intervención quirúrgica constituye un método diagnóstico y terapéutico; además sirve para estadificación.

Los factores que influyen en la resección del neuroblastoma incluyen, el grado de fijación a órganos vitales adyacentes, en especial la mayoría de los vasos, ganglios linfáticos involucrados, el volumen de sangre perdida y la duración del procedimiento.

Los objetivos del presente trabajo son describir las opciones de abordaje quirúrgico para el diagnóstico de neuroblastoma y establecer los principios de tratamiento quirúrgico, de acuerdo a su clasificación.

Para ello se realizó la búsqueda con las palabras clave “neuroblastoma AND surgical treatment” en cinco bases de datos. Incluyéndose todos los

artículos sobre neuroblastoma y tratamiento quirúrgico en niños en inglés y español.

En todos los estudios los pacientes tenían diagnóstico establecido de neuroblastoma, con edad entre un mes y 18 años. El sexo que se afectó con más frecuencia fue el masculino. El diagnóstico se realizó incluyendo cuadro clínico, estudios radiológicos, aspirado de médula ósea, biopsia y tamizaje. Realizaron la estadificación utilizando las clasificaciones de Evans, INSS y Shimada, en base a lo cual se definió el tratamiento. En estadio I y II se realizó resección total, en estadio III resección parcial. La resección quirúrgica no se llevó a cabo en pacientes con tumor irresecable o estadio IV. Se tiene una mejor sobrevida en pacientes en estadios I y II, así como en menores de un año. En conclusión el tratamiento quirúrgico está indicado para diagnóstico y tratamiento, en estadio I y II se recomienda la resección total como único tratamiento.

ANTECEDENTES

Definición

El neuroblastoma es uno de los tumores más comunes en la infancia y la edad pediátrica. Esta neoplasia, se origina de la cresta neural, puede crecer en la medula adrenal y extenderse a la cadena ganglionar simpática, desde el cuello a la pelvis. ¹

Epidemiología

El neuroblastoma es el segundo tumor sólido más común en la infancia, y más de la mitad de los tumores ocurre durante los primeros dos años de vida. Representa el 6-10% de todas las neoplasias en niños. Produce el 13-15% de las muertes por cáncer en pediatría.

Aproximadamente 700 niños son diagnosticados con neuroblastoma cada año en Estados Unidos, con una prevalencia de un caso por 7,500-10,000 nacidos vivos y con una frecuencia de 10.5 casos/millón/año en niños de raza blanca y 8.8 casos/millón/año en niños de raza negra menores de 15 años de edad. La relación de masculino: femenino es 1.2:1.

En México ocupa entre el séptimo y octavo lugar de las neoplasias malignas. Aproximadamente el 40% son diagnosticados antes del año de edad, 75% a los siete años, y 98% alrededor de los diez años. Más de la mitad de los pacientes son menores de dos años de edad al momento del diagnóstico. En 75% de los casos, el tumor está localizado en el retroperitoneo, 50% en la medula

adrenal y 25% en los ganglios paraespinales. En 20% de los casos, el tumor primario se encuentra en el mediastino posterior. Menos del 5% de los tumores se encuentran en cuello o la pelvis.^{1,2, 3, 4,5}

La mayoría de los pacientes (75%) tienen extensión regional (estadio III) o metastásica (estadio IV) al momento del diagnóstico. En un estudio, López-Aguilar y cols reportaron una sobrevida global a 5 años del 53%, y libre de enfermedad del 40%. Por estadios el I, II, y IVS tuvieron una sobrevida del 100%, mientras que los estadios avanzados III y IV solamente del 27%.^{3,4}

Se desconocen los factores etiológicos del neuroblastoma. Se han descrito factores ambientales como el síndrome de hidantoína fetal, síndrome alcohólico fetal, uso de medicamentos durante el embarazo, productos colorantes para el cabello, y exposición paterna a campos electromagnéticos.

Se ha encontrado la relación de neuroblastoma con otras alteraciones de las células de la cresta neural (neurocrestopatías) como: la agangliosis de colon (enfermedad de Hirschsprung) y el síndrome de hipoventilación central (Ondine). Otras entidades patológicas vinculadas con neuroblastoma son neurofibromatosis, feocromocitoma familiar, síndrome de Waardenburg, Klippel-Feil, Beckwith-Wiedemann, DiGeorge, Soto (gigantismo cerebral) y síndrome de Sompson-Golabi-Behmel.^{1,6,7}

Manifestaciones clínicas

El sitio del tumor primario, la producción de sustancias metabólicamente activas y la presencia de enfermedad metastásica, determinan la presentación y síntomas del paciente. Se presenta con masa abdominal del 50 al 75% de los

casos, fiebre en 50%, dolor en 30%, compresión radicular en 27%, síndrome de vena cava superior en 11%, diarrea en 7%, crisis convulsivas, síndrome de Horner y lesiones en piel en 2% de los casos. ^{1,2,4,5}

En 77%, el tumor primario es localizado en el abdomen, 66% adrenales, 32% paraespinales, 2% celiacos. 7% en mediastino, 9 % toracoabdominales, 2 % pélvicos y 1% cervical. ⁸

La localización del tumor primario está influenciada por la edad del paciente al momento del diagnóstico. Aproximadamente del 3 al 6% de las lesiones se presentan en cabeza y cuello o en la pelvis en todos los grupos de edad. Un tercio de los pacientes menores de un año de edad presentan tumores torácicos y lesiones abdominales en 55% de los casos. En contraste, aproximadamente 75% de los pacientes mayores tienen tumores abdominales, y solamente el 15% de los tumores primarios en niños mayores se originan en el tórax. Entre los tumores intra-abdominales, el sitio adrenal primario es dos veces más común que el sitio no adrenal. La incidencia de neuroblastoma disminuye después de los dos años de edad. ^{1,6, 7,8}

Los niños con tumor abdominal, se presentan con masa palpable. El dolor, distensión y pérdida de peso son comunes. La hemorragia espontánea dentro del tumor puede causar incremento repentino del tamaño de la masa con distensión abdominal. Los tumores pélvicos pueden estar asociados con estreñimiento crónico y obstrucción de la vía urinaria con o sin infección. El tumor produce catecolaminas y sus metabolitos en más de 90% de los casos. Más del 25% de los niños pueden presentar hipertensión reno-vascular por compresión de la arteria renal. Las metástasis con extensión a médula ósea pueden producir fiebre y anemia en un tercio de los pacientes. En niños con neuroblastoma paraespinal, el tumor puede crecer a través del orificio intervertebral y causar síndrome de compresión medular. Estos, pueden causar urgencias oncológicas reales

manifestadas por paraparesias o paroplejías, ocasionando disfunción vesical e intestinal. Más del 50% de los pacientes tienen metástasis a la corteza ósea. La claudicación o disminución de la actividad física puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. Las lesiones frecuentemente causan dolor e inmovilidad, sin embargo las fracturas patológicas causadas por neuroblastoma son raras. Los neuroblastomas torácicos generalmente son asintomáticos, y no son diagnosticados hasta que se descubren incidentalmente en una radiografía de tórax de rutina. Los tumores que involucran el mediastino superior o la región cervical pueden causar compromiso de la vía respiratoria o síndrome de Horner (involucro el ganglio estrellado). Los pacientes con neuroblastoma en estadio IV-S también pueden presentarse con diferentes respuestas secundarias a crecimiento hepático. El neuroblastoma cervical congénito puede causar heterocromía oftálmica. Las metástasis orbitarias pueden causar proptosis y equimosis, ocasionando “ojos de mapache”.

Cerca de un tercio de los pacientes con tumor aparentemente localizado al diagnóstico tienen metástasis linfáticas. La diseminación hematogena a pulmón y cerebro generalmente ocurre en etapa terminal o recurrencia de la enfermedad. La diseminación linfática tiene un resultado más favorable que la diseminación hematogena. Los niños mayores de un año de edad tienen más probabilidad de presentar enfermedad metastásica al momento del diagnóstico que los niños menores de 12 meses de edad (excepto pacientes con estadio IV-S).^{1, 2, 4,6,7,8}

Los síntomas de enfermedad metastásica incluyen pérdida de peso, malestar general, anorexia y fiebre. Una mayoría de pacientes con neuroblastoma tienen metástasis hematógenas. Nódulos subcutáneos no dolorosos con una coloración azulada puede ocurrir en niños con estadio IV-S de la enfermedad, también son llamadas “manchas en racimos de moras”, los cuales son depósitos metastásicos de neuroblastoma.^{1, 4,6,7}

Otras manifestaciones inusuales de neuroblastoma son poco comunes. El tumor puede causar síndrome paraneoplásico con hallazgos clínicos no directamente resultantes de la masa en sí. Un ejemplo de esto es el síndrome de opsoclonus-mioclonus (“ojos danzantes, pies danzantes”) con nistagmus; la ataxia cerebelar es raramente notada. Los efectos a largo plazo de esta encefalopatía mioclónica, frecuentemente no se modifican tras la resección y terapia adyuvante para la enfermedad primaria. Generalmente se encuentra en estadios bajos de la enfermedad y está asociada a mejor pronóstico. Están causadas por reacción cruzada de anticuerpos anti-neuroblastoma y las fibras de Purkinje en el cerebelo.

Algunos neuroblastomas secretan péptidos intestinales vasoactivos los cuales pueden causar diarrea secretora intratable teniendo como resultado hipokalemia y deshidratación. Estos síntomas desaparecen con la resección del tumor. El péptido intestinal vasoactivo y los niveles de somatostatina incrementan durante la resección debido a la manipulación del tumor.^{1,6,7}

Diagnostico

El diagnostico de neuroblastoma se realiza con una variedad de estudios de imagen e isótopos, determinaciones séricas y urinarias, y evaluaciones genéticas e histológicas del tejido tumoral. Aproximadamente 50% de los casos muestran calcificaciones finas en la radiografía de abdomen. La tomografía computada (TC) puede mostrar calcificación del tumor en aproximadamente 80% de los casos. La resonancia magnética (RM) es extremadamente útil para detectar tumores con extensión intraespinal. Más de 90% de los niños con neuroblastoma tienen tumores que producen altos niveles de catecolaminas o sus productos.

Los neuroblastomas pueden presentarse con una variedad de datos clínicos dependiendo de su localización, tamaño y comportamiento biológico

(Cuadro No. 1). El diagnóstico se confirma mediante estudio microscópico o inmunohistoquímico de una biopsia del tumor. Algunos centros aceptan como diagnóstico el incremento en orina de metabolitos de catecolaminas cuando células compatibles con neuroblastoma son encontradas en la biopsia de médula ósea. Sin embargo, otros centros aceptarán el incremento urinario de estos metabolitos cuando el estudio radiológico o nuclear es altamente sugestivo de neuroblastoma.^{1,6,7}

Estudios de laboratorio

Las tinciones especiales de S-100, vimentina y enolasa neuronal específica (NSE), son de ayuda para distinguir al neuroblastoma de otros tumores de “células pequeñas redondas y azules”. Gránulos neurosecretorios limitados por una membrana densa y neurópilos conteniendo microtúbulos y microfilamentos son vistos en el microscopio electrónico.

Los niveles urinarios de ácido vanilmandélico (VMA) y ácido homovanílico (HVA) son los metabolitos más utilizados para el diagnóstico y monitoreo durante el tratamiento, y para detección de enfermedad recurrente. Una relación VMA/HVA > ó igual a 1.5 en pacientes con estadio IV está asociada con un mejor pronóstico. Por el contrario, si esta relación es < 1.5, el pronóstico es malo. En neuroblastoma de alto riesgo, la deshidrogenasa láctica (LDH) a menudo se encuentra por arriba de 800. En un reciente estudio quirúrgico, la incidencia de deterioro renal después de la resección de neuroblastoma se incrementó en pacientes que tuvieron LDH elevada al momento del diagnóstico. Esto sugiere, que las complicaciones quirúrgicas fueron más altas en tumores más extensos.

Se conoce que la ferritina se origina de los neuroblastos, la elevación en el suero por arriba de 142 ng/ml, se correlaciona con extensión de la enfermedad y

con pobres resultados en pacientes en estadios avanzados. Niveles séricos mayores de 100ng/ml de enolasa neuronal específica (NSE) se encuentran en más de la mitad de los pacientes con metástasis.^{1, 6, 7}

Estudios de imagen

Radiografía simple

La radiografía simple puede mostrar calcificaciones finas en una masa cervical, torácica o abdominal en 50% de los casos, y puede detectar lesiones líticas en la cortical del hueso. La radiografía también puede mostrar desplazamiento del gas intestinal por una masa. En la radiografía de tórax lateral se puede observar una imagen radiopaca circunscrita en mediastino posterior.

Ultrasonido

El ultrasonido es la herramienta radiológica más utilizada para la evaluación inicial de masas abdominales. No existe una imagen ultrasonográfica característica. La valoración del peso tumoral con base en las mediciones ultrasonográficas, se correlacionan con una mejor predicción de estadios tempranos de la enfermedad en 84% de los casos. El ultrasonido prenatal ha detectado neuroblastoma congénito en varias ocasiones.

El ultrasonido Doppler proporciona información sobre la vascularidad intratumoral.

Tomografía computada

La tomografía computada (TC) es una de las herramientas diagnósticas preferidas para la evaluación del sitio primario del tumor. Los detalles anatómicos obtenidos por TC, la habilidad para delimitar la extensión de la enfermedad y la

presencia de metástasis, hacen de este método el estudio de imagen de elección para la estadificación del neuroblastoma. Se identifican calcificaciones en 80% de los pacientes. Permite evaluar la extensión del tumor hacia el canal medular (imagen en “reloj de arena”), los ganglios linfáticos y la presencia de enfermedad metastásica.

Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una muy buena técnica de imagen para detectar y delimitar al neuroblastoma. Esta técnica tiene excelente resolución y permite la reconstrucción del tumor en tres dimensiones para evaluar volúmenes. Tiene la ventaja de proporcionar imágenes axiales, sagitales y coronales, además de detalles anatómicos en cuanto a la relación del tumor primario y los vasos sanguíneos adyacentes. La RMN también puede mostrar la anatomía fina de la médula espinal y cuerpos vertebrales circunvecinos dando una excelente evaluación en tumores “silenciosos”. También puede distinguir al neuroblastoma y ganglioneuroblastoma del ganglioneuroma benigno.

Gammagrama con meta-yodo-benzilguanidina

El gammagrama con meta-yodo-benzilguanidina (MIBG) es una técnica con alta sensibilidad y especificidad. La sensibilidad del MIBG es de 90% y la especificidad cercana al 100%. Es útil para detectar tumores primarios con metástasis a ganglios linfáticos. Es un poderoso método para el diagnóstico y estadificación del neuroblastoma, y también evalúa la respuesta al tratamiento. El MIBG radioyodado presenta una estructura similar a la noradrenalina, y las drogas guanidínicas de bloqueo gangliónico pueden ser marcados con I^{131} y I^{123} . La identificación de más de cuatro sitios MIBG sobre el examen inicial predice una pobre respuesta a la quimioterapia en niños mayores de un año de edad. El gammagrama con MIBG puede combinarse con otras modalidades tales como

gammagrama con Tc 99m en la evaluación de enfermedad ósea, y TC o MRI en la evaluación de tejidos blandos.

Biopsia quirúrgica

En sospecha de neuroblastoma, se realiza aspirado de médula ósea, cuando este es positivo, es la mejor técnica de mínima invasión y puede permitir un diagnóstico histológico y estadificar con precisión el tumor. Desafortunadamente, la técnica para una biopsia adecuada depende del cirujano, y los especímenes son inadecuados en 20% de los casos. Los especímenes de la parte anterior y posterior de la cresta iliaca mejoran el volumen y exactitud de la muestra. La enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos, piel o en otro sitio puede ser biopsiada con baja morbilidad. La aspiración percutánea con aguja fina, podrá eventualmente reemplazar a la técnica abierta en la biopsia del tumor primario. La aspiración con aguja fina ha resultado ser exacta, pero se considera insuficiente porque no proporciona suficiente tejido para las pruebas histológicas y citogenéticas. Se ha mostrado que el diagnóstico histológico y la clasificación de Shimada se ha obtenido por pronóstico genético en 95% incluyendo el DI en 90%, expresión del n-myc en 70% y cromosoma 1p en el 50%. El uso de aspiración con aguja fina evalúa la enfermedad recurrente cuando no se requieren estudios citogenéticos. La cirugía de mínima invasión ha sido usada para reseca el tumor primario en varios niños con neuroblastoma (tumores localizados).⁶

Criterios diagnósticos

La mayoría de los centros aceptan el diagnóstico de neuroblastoma basado en:

1. Biopsia inequívoca histológicamente.
2. Diagnóstico de células para neuroblastoma en la médula ósea y elevación de los niveles de metabolitos de catecolaminas (VMA y/o HVA).

Algunos clínicos aceptan los estudios de imagen (radiografía y gammagrama) como sugestivos de neuroblastoma junto con niveles urinarios elevados de VMA y/o HVA. Más del 90-95% de los neuroblastomas tienen elevación de los niveles urinarios de VMA y/o HVA. ^{1,6,7}

Diagnóstico diferencial.

El neuroblastoma surge de la glándula adrenal presentándose como una masa abdominal. La hemorragia adrenal y el neuroblastoma pueden contener calcificaciones. El neuroblastoma está propenso a metastatizar a la región orbitaria causando proptosis y equimosis pareciendo un traumatismo. La afección a la cortical del hueso por metástasis puede causar síntomas como dolor, deformidad o fracturas patológicas semejando un cuadro de osteomielitis o tumores óseos primarios. Las linfadenopatías cervicales pueden confundirse con adenopatías bacterianas, micóticas, micobacterianas o de otra enfermedad neoplásica. La ataxia y opsomoclonus pueden parecer alteraciones relacionados a otros tumores neurológicos. Histológicamente el diagnóstico diferencial de tumores de células pequeñas redondas y azules incluye al tumor neuroectodérmico primitivo, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, leucemia, linfoma, Wilms y neuroblastoma.⁶

Clasificación anatómica

La estadificación precisa de la enfermedad es esencial para determinar el pronóstico, para establecer un plan de tratamiento, y para permitir la evaluación comparativa de resultados clínicos. La mayoría de los pacientes son tratados de acuerdo a protocolos definidos que fueron establecidos por uno de los grupos pediátricos. El desarrollo de una unificación aceptada para la estadificación fue difícil. Inicialmente la estadificación del paciente enfatizaba la edad al diagnóstico

y la estadificación anatómica del tumor. Los sistemas anatómicos clásicos utilizaban la distribución anatómica inicial o la resecabilidad el tumor primario. La mayoría de las clasificaciones fueron establecidas para definir localización y lesiones metastásicas.^{1,6,7}

Sistema Internacional para la Clasificación del Neuroblastoma

Recientemente, un grupo internacional de investigación desarrolló el Internacional Neuroblastoma Staging System (INSS), el cual ha ganado aceptación en todo el mundo para resolver discrepancias entre otros sistemas (Cuadro No.2). La clasificación de Evans es caracterizada en la literatura médica por el uso de números romanos, la clasificación de San Judas por letras del alfabeto, y la INSS por números arábigos

Los estadios I (Evans), A (St Jude) y 1 (INSS) son similares y se relacionan al tumor localizado, el cual es completamente resecable. Las comparaciones acerca de los estadios IIB, 2, y III, C, y 3 son descritos en el Cuadro No. 3

El estadio 2 de la INSS ha sido dividido en dos categorías, 2A (tumor resecado incompletamente), y 2B (involucra a los ganglios linfáticos ipsilaterales). Un estadio 3 está presente bilateralmente con infiltración contigua a través de la línea media o con afección a los ganglios linfáticos contralaterales. Ocasionalmente los tumores pélvicos en la línea media emergen de la bifurcación de la aorta (del órgano de Zuckerkandl) y los ganglios linfáticos involucrados son clasificados en estadio 1 si es completamente resecable, 2A si son resecables incompletamente, 2B si los ganglios linfáticos unilaterales están involucrados, y 3 si la enfermedad no es resecable o los ganglios linfáticos son bilaterales. Los estadios equivalentes IV, D, ó 4 son definidos por la presencia de enfermedad metastásica involucrando la cortical ósea, ganglios linfáticos a distancia, hígado y

otros órganos. De estos sitios, la diseminación metastásica a la corteza ósea, indica un mal pronóstico en comparación a la diseminación metastásica a otro sitio.

Los estadios IV-S, D-s y 4-S son idénticos y se atribuye a un modelo especial de diseminación asociado con un resultado relativamente favorable. Este estadio es generalmente reservado para niños menores de un año de edad, con tumores primarios localizados y metástasis confinada a la médula ósea, hígado, y/o piel. Existe infiltración a médula ósea en menos del 10%.^{1,6,7}

Clasificación biológica

Con el advenimiento de la biología molecular, la clasificación anatómica ha llegado a ser sólo uno de varios criterios en un grupo de riesgo con bases biológicas. El descubrimiento de factores biológicos con implicación pronóstica (amplificación del MYCN, ploidía, delección del 1p), han tenido un impacto sobre la estadificación clínica tradicional. Algunos factores pronósticos son específicos para el sitio de tumor primario. Se sabe que el neuroblastoma torácico tiene un resultado más favorable que la enfermedad abdominal, con una supervivencia de 88% a 4 años. Esto ha sido atribuido a una edad menor en el paciente y la presentación en estadios localizados.^{1,6,7}

Grupos de riesgo

Los grupos de riesgo tradicional han incluido edad del paciente al diagnóstico y estadio anatómico. El grupo de riesgo más bajo se compone de niños (menores de un año de edad) con enfermedad en estadios 1, 2, 3, o 4S, y

niños de un año o mayores, con tumores en estadio 1 o 2A. El grupo intermedio está compuesto por niños con enfermedad en estadio 4, y niños con tumores en estadio 2B o 3. El grupo de pacientes de riesgo alto son niños con enfermedad en estadio 4. Cuando se incluyen factores biológicos existe más probabilidad de predecir la enfermedad (Cuadro No. 4).

La CCG utiliza la edad del paciente, la clasificación INSS, ferritina sérica, clasificación histopatológica de Shimada y amplificación del MYCN. El Grupo de Oncología Pediátrica (POG) utiliza la edad del paciente, la clasificación INSS, expresión del MYCN y contenido de DNA o ploidía. Brodeur, ha definido una clasificación que incorpora aspectos del CCG y POG, utiliza la edad del paciente, la clasificación INSS, MYCN, cariotipo tumoral, anomalías cromosómicas y expresión de Trk-A. Los grupos de bajo riesgo en los tres sistemas de estadificación biológica predicen la supervivencia de pacientes en más del 90%. El grupo de riesgo intermedio tiene una supervivencia de 50 a 70%, y los pacientes con alto riesgo tienen menos del 25% de supervivencia.^{1, 3, 4,6,7}

Tratamiento

Quimioterapia

El neuroblastoma es quimiosensible, y ha sido el principal apoyo para el control de la enfermedad metastásica. El neuroblastoma ha mostrado respuesta a una variedad de agentes (ciclofosfamida, daunomicina, doxorubicina, dacarbazina, melfalan, etoposido, teniposido, y cisplatino). La quimioterapia combinada para esta enfermedad fue introducida hace más de 30 años. La respuesta inicial del tumor se alcanza en 70-80% de los niños, sin embargo, la recaída y supervivencia limitada son el resultado común en pacientes de alto riesgo. Desafortunadamente, la frecuencia alta de respuesta clínica completa después de

la terapia multimodal no puede traducir una curación a largo plazo. Los agentes alquilantes múltiples han producido una sobrevida libre de enfermedad del 72%, con un seguimiento medio de 85 meses en niños mayores de un año de edad al diagnóstico. El uso secuencial de altas dosis de agentes inespecíficos del ciclo celular y aquellos activos contra la fase-S en las células ha mejorado la sobrevida a 5 años en el 40%. El régimen N6, que comprende altas dosis de ciclofosfamida, cirugía agresiva, radioterapia a sitios de enfermedad microscópica residual e inmunoterapia, la sobrevida libre de enfermedad a cinco años es del 50%, en pacientes con estadio 4, mayores de un año de edad al diagnóstico.

Las complicaciones de la quimioterapia incluyen: neutropenia, la cual es frecuentemente grave, incrementando la susceptibilidad a infecciones, náusea y vómito; fiebre; alopecia; neoplasias secundarias; y daño a otros órganos o sistemas ocasionando neuro-, cardio-, nefro-, y oto-toxicidad. La administración de Mesna en pacientes que reciben ciclofosfamida, previene la cistitis hemorrágica.

La reducción máxima del tumor con quimioterapia prequirúrgica es al 3-4 ciclo, después de la cual, la curva de diseminación del tumor alcanza una meseta. Este es el momento indicado para intentar una resección quirúrgica.^{1,6,7}

Radioterapia

El neuroblastoma es inconsistentemente radiosensible. La recaída local del neuroblastoma de alto riesgo se disminuye con la radioterapia al lecho tumoral (2500-3000 cGy), particularmente cuando también se administra ciclofosfamida y doxorubicina. Las dosis torácicas y abdominales están limitadas a 2000 cGy, incluyendo la radiación corporal total que se va a utilizar. La radiación hepática (450 cGy) es útil en estadio 4-S. Los tumores intraespinales sintomáticos pueden ser efectivamente tratados con radiación. Es raro que la radiación espinal sea utilizada en conjunto con quimioterapia, sola ha resultado ser efectiva. El dolor óseo ocasionado por metástasis, puede ser aliviado con radiación (2000 cGy).

La radioterapia transquirúrgica tiene ventajas sobre la radiación externa convencional, ya que una sola dosis grande, puede ser dada al tumor durante la exploración quirúrgica. Esta técnica ha sido utilizada en niños con neuroblastoma residual o recurrente, dando una dosis de 1000-1700 cGy, lo que equivale a 3000-4000 cGy del tratamiento de radiación externa convencional. La sobrevida se relaciona con el control del tumor local en todos los pacientes con estadios avanzados.

El I^{125} y la I^{131} -MIBG son efectivos contra el neuroblastoma en estadios avanzados, la respuesta parcial y completa ocurre en aquellos pacientes únicamente tratados con I^{131} -MIBG. La eficacia de la I^{131} -MIBG mejora con la administración simultánea de oxígeno hiperbárico.

El tratamiento prequirúrgico de tumores en estadios 3 y 4 con I^{131} -MIBG antes de la quimioterapia, resulta en una reducción del 95% de la pieza tumoral. La radioterapia tiene efectos dañinos sobre el crecimiento óseo. Esta complicación se puede prevenir con el uso de quimioterapia antes de la radiación. El hipotiroidismo ocurre frecuentemente en niños con neuroblastoma, tratados con I^{131} -MIBG. ^{1,6,7}

Otras modalidades de tratamiento

Citoquinas

El factor estimulante de colonia de macrófagos-granulocitos (GM-CSF), reduce la neutropenia y el número de episodios de infección en pacientes con neuroblastoma; los efectos secundarios incluyen trombocitopenia.

Inmunoterapia

Recientemente se ha fomentado el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos celulares específicos.

Ácido retinoico

El ácido trans-retinoico, 9-retinoico, y cis-retinoico, induce diferenciación en cultivos de células de neuroblastoma. El ácido retinoico actúa regulando los receptores de TDK. También se ha encontrado que los análogos de la vitamina D₃ inducen diferenciación e inhiben el crecimiento en células de neuroblastoma.

Viroterapia

Un método reciente de tratamiento del neuroblastoma, incluye inyección directa al tumor de virus vivos de la enfermedad de Newcastle. Se observa regresión completa del tumor en ratones vivos. La administración simultánea de ácido retinoico, potencializa los efectos del virus.

Terapia génica

La transducción de células tumorales *in Vitro* con el gen para interleucina 2, induce inmunidad sistémica y erradica la enfermedad mínima residual.

Cirugía

La intervención quirúrgica es utilizada para diagnóstico, estadificación y tratamiento. En neuroblastoma regional, más de 75% de los pacientes sobrevive si el tumor primario logra ser resecado, en comparación con 30% de sobrevivencia en pacientes con resección incompleta. El 46% de las resecciones completas se

llevan a cabo después de la quimioterapia. El Grupo Japonés de Estudio de Neuroblastoma ha propuesto la resección radical en tumores avanzados cuando son combinados con quimioterapia de inducción y consolidación. A la mayoría de los pacientes se les completa la resección quirúrgica durante o después de la quimioterapia, cuando el tumor se vuelve más fibroso, menos vascular, y su extracción es más segura. Las ventajas de la resección se han extendido a niños con neuroblastoma metastático. Este grupo tiene resultados más favorables que otros en pacientes con enfermedad avanzada. Los niños con resección total tienen una supervivencia a 5 años del 91% en comparación con 61% de los pacientes con resección parcial.^{9,10}

Los factores que influyen en la resección del neuroblastoma incluyen, el grado de fijación a órganos vitales adyacentes, en especial la mayoría de los vasos, ganglios linfáticos involucrados, el volumen de sangre perdida y la duración del procedimiento^{11,12}

Manejo preoperatorio.

El tratamiento comúnmente utilizado es cirugía, quimioterapia, radioterapia, y trasplante de médula ósea; ocasionalmente inmunoterapia o terapia de mieloablación. La secuencia de estas intervenciones terapéuticas está dada y guiada por el estadio y presentación de la enfermedad. El papel inicial del cirujano es evaluar la resección del tumor primario y llevar a cabo una biopsia adecuada para la clasificación de la enfermedad o una resección quirúrgica completa y segura de la lesión primaria en la enfermedad localizada. El principio general del tratamiento quirúrgico del neuroblastoma va a la par de otras neoplasias pediátricas: si está localizado y es resecable. Los tumores en estadios tempranos (estadio 1 o 2) se debe realizar laparotomía terapéutica y resección completa; los estadios avanzados (estadio 2B o 3) o lesiones metastásicas a distancia (estadio 4) deben recibir quimioterapia neo-adyuvante seguida de resección quirúrgica.

La resección del neuroblastoma es un procedimiento quirúrgico considerable, por lo que el cirujano debe poner especial atención en los detalles y cuidado, que puede tener un impacto importante sobre la recuperación del paciente. Se debe tomar muestras de sangre para hemoderivados. Las alteraciones de la coagulación, hereditarias o adquiridas, deben ser corregidas antes del procedimiento. Se debe realizar una evaluación de órganos como riñón, hígado y corazón, para identificar otros factores de riesgo o alguna contraindicación para la cirugía. Se debe realizar un ecocardiograma a los pacientes que reciben doxorubicina, u otros agentes cardiotóxicos, previo a la anestesia general. Antibióticos profilácticos pueden ser administrados antes de la cirugía. Finalmente, se debe discutir con el familiar, con detalle, todos los riesgos de la cirugía, incluyendo pérdida o disfunción de órganos mayores, daño neurológico o vascular, y discapacidad o muerte.^{1,6,7,13}

Técnica quirúrgica

Los neuroblastomas primarios son un grupo heterogéneo de tumores, y su abordaje anatómico suele ser complejo. Una adecuada exposición es fundamental. La tendencia actual es tratar solo con cirugía los estadios I y II ya que estos grupos tienen una sobrevida que va del 79 al 95% a cinco años con este tratamiento. La resección completa o amplia en estadio III asociada a quimioterapia y/o radioterapia tiene una sobrevida de 70%. En relación a la extensión de la resección quirúrgica, se considera como completa aquella del 100%, parcial mayor del 90%, como incompleta del 50 al 90% y biopsia.^{1,2,11,14,15}

Tumores cervicales y torácicos

Los tumores cervicales son abordados con una incisión transversa baja en forma de collar. Las lesiones de cuello que se extienden a mediastino se pueden abordar por una incisión supraclavicular y torácica combinada. La mayoría de los tumores torácicos requieren toracotomía abierta, algunas pueden ser abordadas

por toracoscopia. Estos tumores usualmente no presentan obstáculos técnicos serios. La mayoría crecen en la cadena simpática y terminan en el ángulo costo-vertebral. El ganglio estrellado puede estar involucrado en lesiones torácicas altas, ocasionando síndrome de Horner después de la cirugía.^{1,6,7}

Tumores paraespinales

Los tumores paraespinales intratorácicos con extensión epidural suelen ser silenciosos. Su presentación clínica constituye un problema quirúrgico. Si el componente espinal provoca cambios morfológicos, el cirujano prefiere quimioterapia o radioterapia antes de la resección. En ausencia de síntomas clínicos de parálisis, se prefiere la resección quirúrgica primaria por toracotomía, con cuidado de no dañar al tumor del espacio paravertebral usando cauterio bipolar para disminuir los riesgos de sangrado. La mayoría de estas lesiones son de histología favorable y responden a la cirugía y quimioterapia adyuvante. En los pacientes con parálisis aguda o síntomas de compresión medular, es necesaria una laminectomía descompresiva (realizada por un neurocirujano) previa a la resección del tumor torácico, ya que el componente intramedular tiende a crecer después de la resección del componente torácico.^{1,6,7}

Tumores abdominales

La mayoría de los tumores abdominales crecen en la parte superior. Algunos de ellos pueden estar adheridos a hígado, diafragma, o extenderse dentro del tórax. Los tumores en estadios 1 y 2, están frecuentemente localizados a la glándula adrenal sin extensión significativa, y pueden researse sin dificultad. Algunos cirujanos han reportado resección por laparoscopia en lesiones localizadas. Los neuroblastomas en estadio 3 y 4 involucran a los vasos retroperitoneales, incluyendo la vena cava, aorta, vasos renales, y arterias mesentéricas. Requieren una técnica meticulosa para evitar lesiones vasculares.

Las resecciones en bloque son imposibles. No infiltran los vasos pero se adhieren a la adventicia. Es válido reseccarlos en segmentos.^{1,6,7}

Para la mayoría de los tumores se prefiere una incisión tipo chevron o transversa supraumbilical. La incisión toraco-abdominal se realiza en tumores grandes del, adheridos al diafragma, hígado, o cualquier tumor que tiene componentes intra-abdominales y torácicos. La exposición del retroperitoneo derecho es realizada por una movilización extensa y flexión medial del duodeno y colon derecho (maniobra de Catell). Como alternativa, la movilización y flexión medial del colon izquierdo, bazo, estomago, y páncreas, facilita la visualización de la aorta abdominal y sus ramas (maniobra de Mattox).

Se recomiendan tres pasos para la resección del tumor:

1. Exposición completa de los vasos
2. Disección de los vasos, y
3. Resección del tumor

El uso de bisturí armónico y el aspirador quirúrgico ultrasónico facilitan la disección, con mínima pérdida sanguínea y disminución del daño vascular.^{1,6,7}

Tumores pélvicos

Generalmente estos tumores, se encuentran profundos en la pelvis (región presacra), en yuxtaposición con los nervios pélvicos y los vasos hipogástricos. Se prefiere una incisión tipo Pfannenstiel modificada con extensión bilateral a la espina iliaca antero-superior. Antes de la resección se deben identificar: la arteria iliaca, nervio ciático, nervios autónomos pélvicos, uréteres, y estructuras viscerales mayores.

Las complicaciones del procedimiento quirúrgico dependen de la localización del tumor, la experiencia del cirujano, y la duración del procedimiento.

La frecuencia de complicaciones es del 5 al 25%. Las complicaciones más frecuentes son nefrectomía y resección de otros órganos normales, hemorragia masiva, daño reno-vascular (resultando en isquemia, infarto y necrosis). Otras complicaciones son adherencias intestinales postoperatorias, infección de la herida, y neumonía. El riesgo de complicaciones disminuye cuando el procedimiento quirúrgico se realiza después de la quimioterapia.^{1,6,7}

Planteamiento del Problema

Se identificó la necesidad de analizar en forma sistemática la evidencia en relación al manejo quirúrgico de los casos de neuroblastoma. En este estudio, pretendemos enfocarnos al tratamiento quirúrgico en pacientes con neuroblastoma, así como a los criterios de manejo de acuerdo a su estadificación, con la finalidad de actualizar el capítulo “Neuroblastoma” en el libro “Oncología Medicoquirúrgica Pediátrica”.

Estructura PICO de la Pregunta de Investigación			
P	I	C	O
Pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma	Procedimientos Quirúrgicos: -Diagnóstico -Terapéutico	Procedimientos Quirúrgicos: -Según estadificación	Respuesta al tratamiento quirúrgico

OBJETIVOS

1. Establecer los principios de tratamiento quirúrgico para neuroblastoma, de acuerdo a su estadificación.
2. Describir la respuesta al tratamiento quirúrgico de acuerdo a su estadificación.
3. Describir el pronóstico de los pacientes operados, según su estadificación.

MATERIAL Y METODOS

Criterios para la selección de los estudios de esta revisión

Este estudio sigue la estructura de una revisión sistemática, sin serlo, pero es mejor que una revisión narrativa de la literatura. Solo sirve para evaluar la metodología desde el punto de vista cualitativo, no es posible realizar un análisis estadístico (meta-análisis), debido a que son artículos muy pobres en información.

Tipo de estudio

Revisión cualitativa de la literatura

Tipo de participante

Los pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de neuroblastoma el cual se definió en base al cuadro clínico, marcadores séricos, estudios radiológicos, inmunohistoquímica, histología.

Tipo de Intervención

a) Intervención a comparar:

- Comparar el tratamiento quirúrgico en los diferentes estadios.
- Comparar la respuesta quirúrgica en los diferentes estadios.
- Comparar el pronóstico de los pacientes según la estadificación.

b) Tratamiento: Resección quirúrgica.

Tipos de Medidas de Resultado

Se incluyeron todos los estudios sobre neuroblastoma que cumplieron con el objetivo de presentar las opciones quirúrgicas tanto diagnósticas como terapéuticas, así como su evolución y pronóstico de acuerdo al estadio del tumor en el momento de su diagnóstico.

Logrando establecer al final una revisión cualitativa de la literatura.

Estrategia de Búsqueda

Se procedió a recoger la información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando la base de datos de Internet:

PubMed, Lilacs, Scielo, Artemisa, Cochrane, utilizando las palabras clave “neuroblastoma and treatment”, “neuroblastoma and surgery” y “neuroblastoma and surgical treatment”.

Limites: Se limitó a humanos, a la edad pediátrica de 0 a 18 años, idioma inglés y español.

El gradiente científico de los artículos se clasificaron de acuerdo al escala de Jovell.

Métodos de revisión

Se realizó el cribaje del título y resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección por dos revisores.

Descripción de los estudios

Se encontraron en PubMed, 14 artículos, incluyéndose todo tipo de tratamiento quirúrgico del neuroblastoma, tanto diagnóstico como terapéutico. De estos se incluyeron 11 artículos. En Lilacs se encontraron 3 artículos, incluyéndose únicamente 1 artículo, en Scielo no se encontró ningún artículo, en Artemisa 1 artículo, en Cochrane 2 artículos, los cuales estaban incluidos a su vez en PubMed, obteniendo un total de 13 artículos sobre tratamiento quirúrgico del neuroblastoma.

Estudios excluidos: Se excluyó Masayuki K. y cols. Long-Term Follow-Up Status of Patients With Neuroblastoma After Undergoing Either Aggressive Surgery or Chemotherapy-A Single Institutional Study. En Journal of Pediatric Surgery; September 2004 39 (9): 1328-1332, por ser un estudio en pacientes mayores de 18 años.

Estudios Incluidos

Se incluyeron 12 estudios en esta revisión: Un estudio cuasi experimental, 11 transversal (6 transversales prospectivos, 4 estudios transversales retrospectivos).

Calidad Metodológica

Se incluyeron 12 estudios en esta revisión: Un estudio casi experimental, 7 transversales prospectivos, 4 transversales retrospectivos. Teniendo por lo tanto once de ellos nivel de evidencia pobre, clasificados como VIII en la escala de Jovell.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

De los 12 estudios, todos los autores son diferentes, excepto en dos en los cuales un autor se encuentra en dos estudios, siendo estos Lobo-Sanahuja Francisco y Cecchetto Geovany. Los años de publicación van de 1973 al 2005, siendo el intervalo de tiempo entre la realización y la publicación del estudio de 1 a 8 años con una media de 2.8 años. Los lugares en donde se realizaron fueron México 3, Japón 2, USA 2, Italia 2, España 1, Costa Rica 1 y Chile 1.

En relación al diseño se incluyeron 12 estudios en esta revisión: Un estudio casi experimental, 7 transversales prospectivos, 4 transversales retrospectivos. Teniendo por lo tanto once de ellos nivel de evidencia pobre, clasificados como VIII en la escala de Jovell.

En todos los estudios los pacientes tenían diagnóstico establecido de neuroblastoma, con edad entre un mes y 18 años. El sexo que se afectó con mayor frecuencia fue el masculino en 6 estudios y femenino en un estudio, los demás no reportaron el sexo, en general hubo 248 masculinos y 178 femeninos.

El tamaño de la muestra incluida fue de 22 a 905 (171) pacientes.

Con respecto al cuadro clínico se encontró presencia de masa palpable a nivel abdominal, distensión abdominal, fiebre, tos, disnea, dolor, diarrea, y crisis convulsivas.

Para realizar el diagnóstico se utilizó el cuadro clínico en 3 estudios, estudios radiológicos en 3, aspirado de medula ósea en 3, biopsia en 5 y tamizaje en 2.

En relación a la intervención, se seleccionaron todos los artículos en los cuales se realizara cirugía de la lesión.

El tratamiento fue resección total y/o parcial en todos los estudios.

Para la estadificación del neuroblastoma se utilizó la clasificación de Evans en 6 estudios, la INSS en 5 estudios, y Shimada en 4. Las cuales se utilizaron para definir el tipo de tratamiento en 3 estudios. En estadio I y II se realizó resección total en la mayoría de pacientes, en un estudio reportan el 100%, en otro el 31%, y en un tercero en el 36%. En estadio III se realizó resección parcial, en un estudio en 31%, en otro en 9% y en un tercero 8%. La resección quirúrgica no se llevó a cabo en los pacientes con tumor irresecable y/o estadio IV.

En otros estudios Cechetto G y cols, Adkins S y cols. las complicaciones fueron de 32% en resección primaria, en resección retardada 33% y en una segunda intervención 34%, secundarias a biopsia en 2%. En 7% del total se observó hemorragia y en 8% de daño renal. Las complicaciones relacionadas con la cirugía ocurrieron más en cuello (33%), tórax (10.8%) y abdomen (6%), parálisis diafragmática en 2%.

En relación a la sobrevida según la estadificación en un estudio se reporta que los estadios I y II tienen una sobrevida de 100% a los 5 años y 74% a los 15 años, en el estadio III de 38% a 12 años y el estadio IV de 5% a 3 años. La sobrevida en casos de resección completa fue del 70% y en resección parcial del 6% a 10 años. En otro estudio se reporta una sobrevida global del 53% y libre de enfermedad del 40% a 5 años, para los estadios I, II y IVS a sobrevida fue del 100%, mientras que los estadios avanzados III y IV solamente del 27%. Por edad la sobrevida a 5 años es del 74% en menores de un año y del 33% en mayores de un año. Cuadro No. 5. Ningún artículo reporta limitaciones del estudio ni direcciones futuras de investigación.

DISCUSIÓN

Se incluyeron 12 artículos la mayoría con nivel VIII en la escala de Jovell, el cual es un nivel bajo de evidencia, sin embargo no se encontraron diseños de estudios con mejor metodología, por lo que no hay literatura de mayor jerarquía científica en la búsqueda. Las fechas de publicación van de 1973 al 2005, con un intervalo de uno a ocho años entre la realización y la publicación del estudio, la mayoría entre uno y dos años. Los lugares de realización de los estudios comprenden diversos países (Estados Unidos, México, Costa Rica, Chile, España, Italia y Japón), observando que los países con más publicaciones a cerca del tema son México, Japón y Estados Unidos.

En los doce estudios fueron en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre un mes y 18 años, siendo el sexo más afectado el masculino en todos los estudios. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, aunque cabe comentar que en la mayoría no se siguió un protocolo de diagnóstico bien establecido, si se reporta en algunos haber incluido el cuadro clínico, estudios radiológicos, aspirado de médula ósea, biopsia y tamizaje, por ello se considera importante unificar criterios para diagnóstico y/o describirlos en los estudios.

La mayoría realizaron la estadificación con las clasificaciones de Evans, INSS y Shimada, siendo las más utilizadas la de Evans y la INSS ya que proporcionan una estadificación anatómica la cual nos ayuda a definir los esquemas de tratamiento, en cambio la clasificación histológica de Shimada está enfocada al pronóstico de los pacientes.

Al igual que en el diagnóstico no se encontró un protocolo establecido para el tratamiento quirúrgico, dependiendo éste de la localización, invasión a órganos adyacentes o a la presencia de metástasis (estadio en que se encuentre el tumor) y a la habilidad del cirujano. En algunos artículos se relaciona el estadio con la extensión de la resección, reportando que en los

estadios I y II la resección total es factible, en el estadio III se describe resección parcial en los casos de intervención primaria o temprana, mientras que en los casos que reciben quimioterapia previa al tratamiento quirúrgico se puede realizar resección completa del tumor. El tratamiento quirúrgico en el estadio IV no está indicado por la extensión del tumor, la presencia de metástasis y un bajo porcentaje de sobrevida, por lo que las medidas paliativas pueden ser de utilidad en estos pacientes.

CONCLUSIONES

A pesar de que el neuroblastoma es uno de los tumores en los cuales la biología molecular ha tenido mayores avances, no se ha visto reflejado por mejoría en los índices de sobrevida. Muchas de las ocasiones por la biología o comportamiento agresivo del tumor, y en otras ocasiones por el manejo inadecuado ya sea por el clínico o por el abordaje y manejo quirúrgico. Esto tiene impacto directo en la sobrevida.

La influencia en la investigación es tratar en base a un estudio basado en el método científico, observar el comportamiento del clínico y el cirujano en la sobrevida de los pacientes en nuestra institución y comparar los resultados en forma estadística con las series de otros países con aplicación de nuestros recursos

El tratamiento quirúrgico está indicado para reseca el tumor y examinar las características histológicas cuando el neuroblastoma es detectado clínicamente. La tendencia actual es tratar con cirugía solo los casos en estadios I y II.

En la enfermedad localizada la cirugía con resección completa de la tumoración se considera suficiente para el tratamiento.

En la enfermedad localizada la cirugía con resección completa de la tumoración se considera suficiente para el tratamiento.

En estadios II y III con invasión regional debe extirparse todo tejido tumoral aparente sin exponer la vida del enfermo y administrar radioterapia y quimioterapia.

Es lo que está indicado de acuerdo a la experiencia de los diferentes grupos multidisciplinarios que estudian los casos de neuroblastoma, sin

embargo a nivel nacional estos estudios no han sido comparados ni verificados en la población a nivel nacional.

Los resultados finales de los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo están más relacionados a la evolución de la metástasis que a la extensión de la resección en función que habla de la agresividad del tumor y la capacidad que tiene para dar metástasis a otros sitios. Está relacionado con alteraciones cromosómicas del propio tumor, lo cual nos va a dar una mala respuesta a la quimioterapia a pesar de la resección completa de la tumoración.

Es necesario realizar un estudio de investigación con bases metodológicas para conocer las características y los resultados de tratamiento en el INP, y dependiendo de los resultados serán las recomendaciones o conclusiones hacia el jefe de departamento y la subdirección médica.

Cuadro 1. Resumen de la literatura sobre intervención quirúrgica de neuroblastoma

Autores	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Numero de pacientes estudiados	(Prevalencia, Incidencia)	Alteraciones clínicas asociadas	Signos y síntomas Clínicos	Diagnóstico (Clasificación Diagnóstica utilizada)	Intervención	Tratamiento	Pronostico (Supervivencia)
Año Publicación Año Realización País Lobo-Sanahuja F. y cols. 1991 1970-1988 Costa Rica	Transversal Prospectivo	Pacientes con Neuroblastoma N = 39 masculinos N = 37 femeninos Rango de edad: 1 mes y 10 años	76	Ocupa el 4to lugar de los tumores sólidos en niños.	-	Localización retroperitoneal en 71%, mediastinal 20%, cabeza y cuello 4%, desconocido 5% Sin tratamiento previo.	El diagnóstico se realizó por biopsia del tumor primario y/o de las metástasis o aspirado de médula ósea, cuadro clínico y radiológico. Clasificación de Evans.	Cirugía	Quirúrgico solamente en tumor localizado (I y II) Resección completa. Amplia del 90%. Estadio III recibieron quimioterapia, radioterapia y posteriormente nueva cirugía. Estadio IV recibieron quimioterapia y radioterapia paliativa tanto al tumor como a las metástasis.	Las curvas de sobrevida se realizaron con el método de Kaplan –Meier. -

Ikeda H 1998 1985-1997 Japón	Transversal	Pacientes con neuroblastoma. N= 27 femeninos N=2 3 masculinos. Rango de edad: De 6 a 11 meses de edad.	50	-	La lesión primaria se detectó en la glándula adrenal en 24 pacientes, retroperitoneo en 10, mediastino en 7. En los que se diagnosticó clínicamente fueron 4 en glándula adrenal y 5 en mediastino. Se dio QT postoperatoria a los estadios I, II y III	Masa abdominal, fiebre, tos, disnea en 9 pacientes.	Los pacientes fueron estadificados con la clasificación de Evans, Shimada, amplificación del MYCN, ploidía de DNA. El diagnóstico se realizó por clínica y tamizaje.	Cirugía	Operación primaria total o parcial. Segunda operación u operación primaria tardía total, subtotal o parcial.	- -
González-Zamora J y cols. 1998 1984-1994 México	Transversal retrospectivo	Pacientes con neuroblastoma. Rango de edad: 1 y 168 meses (38m) N= 33 masculinos N= 22 femeninos	55	En México ocupa entre el 7º y 9º, en el INP el 7º en tumores malignos.		Masa palpable en 39(70%) pacientes, fiebre en 28(50%), dolor en 17(30%), compresión radicular (27%), Síndrome de vena cava superior en 6(11%), diarrea intratable en 4(7%), crisis convulsivas, síndrome de Horner y lesiones en piel en 1(2%) de los pacientes.	Clasificación de Evans y la INNS.	Cirugía	Se realizó resección total en 17(31%) pacientes, biopsia de la lesión en 33(60%), y resección parcial en 5(9%) de los pacientes.	- -

<p>Kaneko M 1998 1982-1997 Japón</p>	<p>Transversal prospectivo</p>	<p>Pacientes con neuroblastoma</p> <p>Rango de edad: Menor de 12 meses de edad.</p>	<p>36</p>	-	-	<p>25 pacientes asintomáticos diagnosticados por tamiz a los 6 meses. 4 en estadio III 4 tuvieron estadio IVS en la infancia temprana y uno detectado por tamiz. El origen del tumor fue suprarrenal en 21 pacientes, retroperitoneal en 4, abdominal en 2, mediastinal en 6, cervicomedial en 1, cervical en 1, y pélvico en 1.</p>	<p>Clasificación de Evans.</p>	<p>Cirugía</p>	<p>Solamente la resección del tumor original y ganglios linfáticos se realizó. La disección de ganglios fue intencionada. La nefrectomía ipsilateral fue realizada cuando la resección completa del tumor fue considerada imposible sin éste.</p>	-
<p>Fusaro F y cols. 2002 1997-2000 Italia</p>	<p>Estudio casi experimental (test-retest)</p>	<p>Pacientes con neuroblastoma</p> <p>N= 9 femeninos N=2masculinos.</p>	<p>29</p>	-	-	<p>Neuroblastoma retroperitoneal (involucrando riñón o el hilio).</p>	<p>Se utilizó la clasificación INSS.</p>	<p>Cirugía</p>	<p>6(21%) tumores fueron grado II irreseccables, 11(40%) grado III, y 12(41%) grado IV. Con el fin de prevenir el daño renal durante el procedimiento se establecieron medidas basadas en la literatura y nuestra experiencia en trasplante renal.</p>	<p>No referidas</p>

Castel V y cols. 2002 1992-1999 España	Transversal prospectivo	Pacientes con neuroblastoma estadio IV Rango de edad: 1 mes a 11 años (2.7a) N= 63 masculinos N= 35 femeninos	98	-	-	-	Clasificación INSS y Shimada	Tiempo de la resección quirúrgica (temprana o tardía), extensión de la resección, complicaciones.	Resección quirúrgica e inducción con quimioterapia.	Para valorar la sobrevida se utilizó la escala de Kaplan – Meier.
López Aguilar E 2003 1996-2001 México	Transversal Prospectivo	Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma Rango de edad: 1 mes y 13 años con media de (3.3) N= 16 masculinos N= 14 femeninos.	30	8vo lugar de tumores extracraneales sólidos. 4.8% de las neoplasias malignas.	-	Pacientes menores de un año 18 (60%) pacientes mayores de un año. 25 (85%) tuvieron presentación inicial en abdomen. 18 (60%) suprarrenales y 7(23%) en cadenas paravertebrales, y 3 (10%) en mediastino y 2 (6%) sitio primario desconocido.	Por estudio histopatológico obtenido de 1.Biopsia por aspiración con aguja fina o a cielo abierto. 2.Un análisis de MO con presencia de células inequívocas de neuroblastoma, con incremento de las catecolaminas urinarias. Todos fueron clasificados de acuerdo a la clasificación de Evans.	Cirugía	Todos recibieron curso de quimioterapia 12 meses, posterior a ello se realizó resección.	-

<p>Adkins S 2004 1991-1996 EUA</p>	<p>Transversal Prospectivo</p>	<p>Pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Rango de edad: 1 a 18 años</p>	<p>539</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Clasificación INSS, de Shimada, amplificación del n-MYC.</p>	<p>Cirugía</p>	<p>La resección quirúrgica fue realizada después de la quimioterapia. Se clasificó como resección completa (CR), mínima residual (menos del 5%, MR) o parcial (PR). En las resecciones incompletas se realizó segunda intervención o radioterapia.</p>	<p>-</p>
--	------------------------------------	--	------------	----------	----------	----------	---	----------------	--	----------

Rosti3n C 2005 1994-2004 Chile	Transversal Retrospectivo	Pacientes con neuroblastoma. Rango de edad: 1mes a 7 a3os N= 11 masculinos N= 11 femeninos	22	En el grupo cooperativo chileno del programa infantil de Drogas antineoplasicas la incidencia es del 4.2% de las neoplasias de la infancia.	-	Tumores abdominales y p3lvicos presentados como cuadro de diarrea, dolor, masa o distensi3n abdominal. Mediastinal: manifestado como s3ndrome obstructivo bronquial, disnea o masa mediast3nica.	Clasificaci3n de Evans y n-myc	Cirug3a	Tratamiento Inicial: A 8 (36%) de los casos se les realiz3 una biopsia del tumor, 7 (32%) resecci3n total del tumor, en 4 (18%) casos quimioterapia y en 3 (13% resecci3n parcial del tumor en primera instancia. Se describe resecci3n primaria en 8 (36%) pacientes y secundaria en 14 (64%) pacientes.	-
Cechetto G 2005 1995-1999 Italia	Transversal prospectivo	Pacientes con neuroblastoma localizado. Rango de edad: Menores de 20 a3os	905	Neuroblastoma es la el tumor s3lido extracraneal m3s com3n en la adolescencia 8-10% de los canceres de esta edad.	-	-	Se realiz3 diagn3stico con ultrasonido, tomograf3a y resonancia magn3tica. Diagn3stico establecido por histopatolog3a, sin met3stasis distales y sin quimioterapia.	Cirug3a	Se clasific3 el procedimiento quir3rgico como resecci3n completa, casi completa o resecci3n incompleta del tumor, o estar limitado a una biopsia.	-

<p>Allmen D 2005</p> <p>EUA</p>	<p>Transversal Prospectivo</p>	<p>Pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.</p> <p>N= 43 masculinos N= 33 femeninos (3.4 años)</p>	<p>76</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Clasificación INSS, Shimada, y amplificación del n-MYC. Todos los pacientes tenían neuroblastoma de alto riesgo no tratado, definido como estadio 4, estadio 3 con amplificación de n-myc, e histopatología no favorable Shimada.</p>	<p>Cirugía</p>	<p>Todos los pacientes recibieron 5 ciclos de inducción con quimioterapia, cirugía y radiación en el sitio primario. La resección del tumor primario se realizó rutinariamente después del cuarto ciclo de quimioterapia, a menos que no se hubiera definido el sitio primario o que hubiera progresión del tumor durante la inducción. La extensión de la cirugía fue: biopsia, entre 50-90%, mayor del 90% y resección total. Cuando no fue posible la resección total se inició radioterapia.</p>	<p>Método Kaplan Meier</p>
-------------------------------------	------------------------------------	--	-----------	----------	----------	----------	--	----------------	--	----------------------------

<p>Silva S 1973 1943-1971 México</p>	<p>Transversal Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con neuroblastoma. No se refiere edades ni sexo.</p>	<p>124</p>	<p>Neuroblastoma constituye el 5.4% de todos los tumores malignos sólidos.</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>En 112 pacientes el diagnóstico se comprobó histológicamente y en los 12 restantes se basó en los estudios clínico y radiográfico en el hallazgo de células tumorales en la médula ósea y con la demostración de excreción aumentada de catecolaminas urinarias o sus metabolitos.</p>	<p>Cirugía</p>	<p>Uso combinado de cirugía radical cuando estaba indicada, radioterapia de lecho tumoral y sobre metástasis y uso amplio de quimioterapia. Cirugía: Resección total, resección parcial, biopsia.</p>	<p>-</p>
--	--------------------------------------	--	------------	--	----------	----------	---	----------------	---	----------

Cuadro 1. Síntesis de la literatura sobre intervención quirúrgica de neuroblastoma

<p align="center">Autores</p> <p align="center">Año Publicación</p> <p align="center">Año Realización</p> <p align="center">País</p>	<p align="center">Resultados Principales</p>	<p align="center">Conclusiones Principales</p>	<p align="center">Nivel de gradiente científico</p>
<p>Lobo-Sanahuja F. y cols.</p> <p align="center">1991</p> <p align="center">1970-1998</p> <p align="center">Costa Rica</p>	<p>En 50 (66%) de los casos el diagnóstico histológico se estableció por biopsia del tumor primario, en 14 (18%) con biopsia de metástasis y en 12 (16%) con médula ósea (MO). En 41 (54%) de los casos se presentó metástasis a MO y/o hueso, en 3 recién nacidos se encontró metástasis hepática, MO y piel (IVS).</p> <p>51 (67%) pacientes fallecieron, 49 (96%) por avance de la enfermedad, uno (2%) por complicaciones posquirúrgicas (complicaciones pulmonares por parálisis diafragmática) y uno (2%) debido a un segundo tumor.</p> <p>El porcentaje de menores de dos años fue 46% (35 casos).</p> <p>Sobrevida libre de enfermedad entre 12 y 216 meses (promedio 80 meses).</p> <p>Sobrevida a 15 años de 43%.</p> <p>De los 9 (12%) pacientes en estadio I y II, 8 pacientes fueron menores de 6 meses, y a todos se les realizó resección completa del tumor, con sobrevida de 74% a 15 años.</p> <p>26 (34%) pacientes se encontraron en estadio III, de los cuales en 11 (42%) la resección quirúrgica fue amplia, y en 8 (31%) fue parcial, 16 (61%) recibieron quimioterapia. 10 fallecieron en el primer año de tratamiento por progresión de la enfermedad.</p> <p>Sobrevida 38% a 12 años.</p> <p>De 41 pacientes en estadio IV (3 en estadio IVS) 36 fallecieron durante los primeros 24 meses de tratamiento.</p> <p>Sobrevida total 5% a los 3 años.</p> <p>En 9 (12%) de los pacientes (estadio I y II) la resección fue completa, en 13 (17%) fue amplia, en 11 (14%) fue parcial.</p> <p>Sobrevida en casos de resección completa o amplia fue del 70% a 10 años y 6% en resección parcial.</p>	<p>La tendencia actual es tratar con cirugía solo los casos en estadios I y II ya que estos grupos tienen sobrevida que van del 79 al 95% con este tratamiento.</p> <p>La resección completa o amplia en estadio III asociada a quimioterapia y radioterapia tienen una sobrevida del 70%.</p>	<p>No referido</p>

<p>Ikeda H 1998 1985-1997 Japón</p>	<p>De los 41 pacientes con detección por tamiz del tumor fueron estadio I (INSS) en 20 (49%), estadio 2B en 8 (20%), estadio 3 en 8 (20%), estadio 4 en 2 (5%), y estadio 4S en 3 (7%). De los 9 pacientes con detección clínica del tumor fueron estadio I (INSS) en 2 (22%), estadio 2b en 1 (11%), estadio 3 en 3 (33%), estadio 4 en 2 (22%), y estadio 4S en 1 (11%) En los pacientes con detección del tumor por tamiz, se resecó completamente el tumor en 38 (93%) de los 41 pacientes en la primera cirugía. La resección tardía se realizó en 3 pacientes después de quimioterapia preoperatoria En los pacientes con detección clínica del tumor 4 (44%) de los 9 pacientes la lesión primaria fue totalmente resecada por cirugía primaria, La cirugía primaria no fue completada en un paciente con tumor estadio III (INSS 3) de NB del mediastino En presencia de neuroblastoma bilateral, se resecó el más grande, y enucleado o parcialmente resecado el contralateral. La resección completa de la lesión primaria fue realizada por cirugía primaria o primaria retardada en 46 (92%) de los pacientes. Complicaciones de la cirugía: En tres pacientes con detección por tamiz presentaron complicaciones, 2 tuvieron obstrucción por adherencias y uno atrofia renal. Dos pacientes presentaron síndrome de Horner, un paciente quilotórax y uno invaginación intestinal. Un paciente falleció por lesión nervio frénico y falla respiratoria secundaria.</p>	<p>La mayoría de los tumores detectados clínicamente fueron estadios avanzados. En los tumores detectados por tamiz fueron estadios tempranos El tratamiento quirúrgico está indicado para remover el tumor y examinar las características biológicas cuando el neuroblastoma es detectado clínicamente. El concepto de tratamiento quirúrgico puede ser aplicado a todos los pacientes con neuroblastoma favorable.</p>	<p>No referidas</p>
<p>González-Zamora J y cols. 1998 1984-1994 México</p>	<p>En cuanto a localización se encontró retroperitoneal en 20(37%) pacientes, suprarrenal en 17(31%), mediastinal en 3(5%), intramedular en 2(4%), otro sitio en 3(5%), y desconocido en 10(18%) La resección total se realizó en 17(31%), resección parcial en 5(9%) y, biopsia de la lesión en 33(60%) de los pacientes. En la clasificación de Evans se encontraron en estadio I, 1(2%) pacientes, estadio II, 2(4%), estadio III, 7(13%), estadio IV, 40(72%) y, estadio IVS, 5(9%) de los pacientes. En la clasificación INNS se encontraron en estadio 1, 1(2%) pacientes; estadio 2 a, 1(2%); estadio 2 b, 1(2%); estadio 3, 6(11%); estadio 4, 41(74%); y estadio 4S, 5(9%) de los pacientes. Se encontraron metástasis a hueso en 33(60%) pacientes, MO en 29(52%), hígado en 14(25%), tejido celular subcutáneo en 9(16%), pulmones en 6(11%), canal raquídeo en 3(5%), y SNC en 2(4%) de los pacientes. Se encontraron pacientes < 1año, con evolución favorable en 5(28%), y 13(72%) con evolución fatal. 37 pacientes fueron > 1año, con evolución favorable en 5(13%), y 32(87%) con evolución fatal. Fallecieron 81% de los pacientes</p>	<p>De los tumores sólidos en la infancia, el neuroblastoma ocupa un lugar importante en orden de frecuencia con un pronóstico fatal en la mayoría de los casos. En nuestro estudio el 81% de los pacientes fallecieron, relacionándose principalmente con la presencia de enfermedad metastásica.</p>	<p>No referidas</p>

<p>Kaneco M y cols. 1998 1982-1997 Japón</p>	<p>La resección completa fue posible en 13(36%) pacientes en estadio I ó II sin complicaciones. La resección parcial fue realizada en 3(8%) pacientes con estadio III. No se reseccionaron metástasis a nódulos linfáticos en 13 pacientes en estadio II ó III. Los riñones fueron preservados en los 27 tumores abdominales primarios. La resección quirúrgica no se llevó a cabo en 3(8%) de los pacientes con tumor irresecable en estadio III ó IVS. Un tercio de los pacientes tratados sin resección tuvieron estadio III. Todas las lesiones metastásicas de los tumores en estadio IVS resolvieron con o sin quimioterapia.</p>	<p>La supervivencia a 5 años de pacientes con neuroblastoma localizado fue de 91% cuando se resecó completo. 22(61%) de todos los pacientes tratados con resección incompleta o sin resección están vivos y sin tumor, indicando que la resección no se requiere en este grupo de edad.</p>	<p>No referido</p>
<p>Fusaro F y cols. 2002 1997-2000 Italia</p>	<p>Ningún paciente recibió heparina 23(80%) de los 29 pacientes tuvieron un curso posquirúrgico irregular. 3(10%) pacientes mostraron alteraciones simples, pero el USG doppler no mostró ninguna alteración. 3(10%) niños tuvieron 2 o más parámetros alterados después del segundo día postoperatorio En 2(7%), niños el USG doppler mostró trombosis de la vena renal en el hilio. En 19(65%) pacientes, el USG doppler fue normal al 7º día y a los 3, 6 y 12 meses 2 pacientes murieron después del postoperatorio debido a la enfermedad</p>	<p>La introducción de QT preoperatorio hace posible la resección completa del tumor y la preservación del riñón. En la cirugía radical de neuroblastoma retroperitoneal avanzado, el monitoreo de la función y flujo sanguíneo renal es obligado, durante y posterior al procedimiento, por el riesgo de daño renal o atrofia.</p>	<p>No referido</p>
<p>Castel V y cols. 2002 1992-1999 España</p>	<p>En 78 (77%) niños el tumor primario fue localizado en el abdomen 52 (66%) adrenales, 25 (32%) paraespinales, 2 (2%) celiacos. 7 (7%) en mediastino, 9 toracoabdominales (9%), 2 pélvicos (2%) y 1 cervical (1). El sitio más común de metástasis fue el hueso 89 (88%) casos, MO 80 (80%) casos, ganglios linfáticos 33 (33%). El diagnóstico fue confirmado por algún tipo de cirugía en 82 pacientes (82%). Se realizó un total de 39 (39%) resecciones completas y 32 (32%) incompletas: 21(65%) resecciones mayores del 90%, 7(22.5%) entre 50 y 90% y 4 (12.5%) menos del 50%. Complicaciones quirúrgicas: Dos pacientes uno con perforación esofágica y uno con perforación intestinal, con una mortalidad del 2.4%. Morbilidad: una colección subhepática y un derrame pleural (3%) Shimada fue desfavorable en 45 (67%).</p>	<p>Las complicaciones de todos los procedimientos quirúrgicos primarios fue del 2.4% y de las retardadas fue de 3%. Los resultados finales de los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo están más relacionados a la evolución de la metástasis que a la extensión de la resección.</p>	<p>No referido</p>
<p>Stanford y cols. 2002 1990-1999 EUA</p>	<p>Se realizó adrenalectomía abierta en 60 (94%) pacientes y laparoscópica en 4 (6%) pacientes. El tiempo de estancia quirúrgica fue menor para la técnica por laparoscopia (1 a 4 días) Adrenalectomía abierta (3 a 9 días) Tiempo para la adrenalectomía laparoscópica (264min promedio) Procedimiento abierto (235 min promedio) Pérdida de sangre en laparoscopia 100ml y 284 en la técnica abierta. La supervivencia en pacientes con neuroblastoma fue del 72%</p>	<p>Nuestros hallazgos muestran que el abordaje por laparoscopia ha reducido la estancia quirúrgica y rápido regreso de la función. Los pacientes con neuroblastoma con enfermedad bien localizada pueden ser candidatos para abordaje por laparoscopia</p>	<p>No referido</p>

<p>López Aguilar E</p> <p>2003</p> <p>1996-2001</p> <p>México</p>	<p>En estadio I no se diagnosticaron pacientes, 6 (20%) estadio II, 21 (70%) estadio avanzado de la enfermedad (estadio III-IV), 3 (10) pacientes en estadio IVS. En ningún caso se logró de entrada la resección completa de la tumoración. Mortalidad 14 (47%) pacientes por evolución de la enfermedad. La sobrevida global a 5 años fue de 53% y la libre de enfermedad de 40%. Por estadios el I, II y IVS sobrevida de 100%, mientras que los estadios avanzados III y IV solamente del 27%. Por edad la sobrevida a 5 años es del 74% en menores de un año y del 33% en mayores de 1 año. Por histología sobrevivieron a los 5 años el 91% de los diferenciados y 23% de los indiferenciados.</p>	<p>En la enfermedad localizada la, cirugía con resección completa de la tumoración se considera suficiente para el tratamiento de estos pacientes, porque tienen una alta sobrevida. La sobrevida de los pacientes con tumor irreseccable, es usualmente mala, a menos que en una segunda cirugía se logre reseccionar completamente el tumor residual, en estos casos es de gran importancia la quimioterapia empleada después de la cirugía.</p>	<p>No referido</p>
<p>Adkins S</p> <p>2004</p> <p>1991-1996</p> <p>EUA</p>	<p>La mejor resección realizada fue CR en 210 pacientes (45%), se realizaron 258 (55%) cirugías incompletas (tumor mínimo residual, resección parcial, o biopsia) En la cirugía inicial, solamente 88 de 323 (28%) tuvieron resección significativa (CR o MR). En 54 (17%) se realizó resección completa. Cuando la cirugía se retrasó después de la QT la frecuencia de CR incrementó a 46% realizando en estos CR o MR Complicaciones en resección inicial (32%), resección retardada (33%) y segunda intervención (34%) Hemorragia transquirúrgica 7% de los casos de acuerdo al grado de resección. Daño renal en 8% de los pacientes. La sobrevida y el evento libre de enfermedad a 5 años fue del 25% y 35% respectivamente</p>	<p>La cirugía en pacientes con neuroblastoma en estadio 3 y 4 es un reto. En el neuroblastoma de bajo riesgo la eficacia del tratamiento quirúrgico está bien establecida. La resección después de la quimioterapia es más segura. Las complicaciones fueron similares en CR, MR y PR y su frecuencia es independiente de del tiempo de resección inicial, retardada y segunda intervención. La segunda intervención está dada en la mitad de los pacientes con falla en la resección inicial.</p>	<p>No referido</p>
<p>Rostión y cols</p> <p>2005</p> <p>1994-2004</p> <p>Chile</p>	<p>La ubicación más habitual de los tumores en esta revisión fue abdominal (63%), mediastino (23%), pélvicos (5%), otras localizaciones del tumor primario 9%. El diagnóstico inicial fue certero en 27% El tiempo de evolución previo al diagnóstico fue 59% (13) menos de 1 mes, 32%(7) entre 2 y 7 meses, y 9%(2) más de 1 año. Se encontraron 9 (41%) pacientes en estadio I, de los cuales 4 (44%) se localizaron en mediastino, 3 (33) abdomen, 1 (11.5%) en pelvis y 1 (11.5%) cabeza y cuello. En estadio II 2 (9%) pacientes localizado a nivel abdominal, en estadio tres uno (4%) en cabeza y cuello y en estadio IV la mayoría, 10 (46%) pacientes de los cuales 9 (90%) se encontraron a nivel abdominal. Como tratamiento inicial se realizó biopsia en 36% (8) Resección inicial como tratamiento en 32%, a 3 pacientes se les realizó resección parcial y a 4 se les decidió comenzar QT.</p>	<p>El compromiso óseo cortical implica estadio IV de la enfermedad. Sin embargo no podemos deducir que exista una relación entre el estadio IV con compromiso óseo e imposibilidad de tratamiento quirúrgico primario Las formas maduras son más frecuentes en la localización de mediastino La frecuencia de pacientes con formas maduras de Neuroblastoma en estadio I es mayor en localización mediastínica que en otros.</p>	<p>No referido</p>

<p>Cechetto G 2005 1995-1999 Italia</p>	<p>Fueron excluidos 94 pacientes por varias razones, 28 por diagnostico definitivo diferente a neuroblastoma. En total se evaluaron 811 pacientes. 719 (88.7%) tuvieron factores de riesgo quirúrgico (SRF), de los cuales 367 (51%) no tuvieron SRF y 352 (49%) tuvieron uno o más SRF En 201 de 719 pacientes que se desconocían los SRF, el abordaje quirúrgico inicial fue limitado a biopsia. Los 518 pacientes restantes sufrieron un intento inmediato de resección. El tipo de resección varió significativamente de acuerdo a la presencia o ausencia de SRF. La resección completa del tumor fue llevada a cabo en 343 (66.2%) de 518 pacientes, y fue más frecuente en pacientes sin SRF (74.7% v 46.5%) La resección casi completa del tumor ocurrió en 142 (27.4%) pacientes, y fue menos frecuente en pacientes sin SRF (22.3% v 39.3%). La resección incompleta se realizó en 33 (6.4%) pacientes, siendo más frecuente en los que tuvieron SRF (14.2% v 3%) Resección completa del tumor en relación al sitio primario del tumor (cuello 70.4%, tórax 59.7%, y abdomen 68.5%) Las complicaciones por biopsia se presentaron en 4 (2%), de 201 pacientes (sangrado grave en 2, síndrome de Horner en 1, y trombosis venosa en otro) De los 518 pacientes con resección primaria, 2 (0.4%) murieron por complicaciones relacionadas con la cirugía (insuficiencia renal en 1 y sangrado y falla orgánica múltiple en otro) 45 (8.5%) desarrollaron complicaciones no fatales. Estas fueron menos frecuentes en pacientes con resección completa (5.8%), que con resección casi completa (12.7%) o incompleta (21.2%) Las complicaciones relacionadas con la cirugía ocurrieron más en cuello (33.3%) v tórax (10.8%) y abdomen (6%).</p>	<p>Adoptar SRF para predecir resultados quirúrgicos adversos fue validado porque su presencia fue asociada con una frecuencia baja de resección completa y mayor riesgo de complicaciones relacionadas a la cirugía.</p>	<p>No referido</p>
---	--	--	--------------------

<p>Allmen D y cols.</p> <p>2005</p> <p>USA</p>	<p>La glándula adrenal fue el sitio primario más común seguido de abdomen, retroperitoneo, área paraespinal y cuello.</p> <p>El 69 (91%) de los pacientes se encontraron en estadio 4 INSS y 7 (9%) estadio 3 con amplificación MYCN o no favorable según clasificación Shimada.</p> <p>Se realizó resección total en 48 (63%) pacientes, resección mayor del 90% en 12 (16%) pacientes, resección entre el 50 y el 90% en 10 (13%), biopsia en 2(3%) pacientes y ningún procedimiento quirúrgico en 4 (5%) pacientes.</p> <p>De los pacientes con resección total 37 (77%) recibieron radioterapia, teniendo un excelente control del tumor, sin tener recurrencia local, pero sí progresión distal en 12 (25%) pacientes, la cual fue principalmente a hueso. En el grupo de resección de mayor del 90%, 9 (75%) recibieron radioterapia, sin haber recurrencia local, hubo progresión distal en 2 (17%) pacientes. En los pacientes con resección del 50-90% hubo recurrencia local en un paciente (10%) y progresión distal en 2 (20%).</p> <p>Supervivencia en el grupo de resección total fue de 31 (65%) de pacientes sin evidencia de la enfermedad. Del grupo de resección mayor del 90% 8 (67%) sin evidencia de la enfermedad. De los 10 pacientes con resección entre 50 y 90% 6 (60%) pacientes estuvieron libres de enfermedad.</p> <p>Complicaciones: No hubo muertes.</p> <p>Sangrado mayor de un litro en 6 pacientes, de ellos uno requirió reexploración por un hematoma retroperitoneal y otro interposición aórtica.</p>	<p>Se tiene un excelente control del tumor primario utilizando una cirugía agresiva combinada con radioterapia local selectiva.</p>	<p>No referido</p>
--	---	---	--------------------

<p>Silva S y cols. 1973 1943-1971 México</p>	<p>El sitio de tumor primario fue: 66% en abdomen, de los cuales 34% cápsulas suprarrenales, 15% en cadena simpática lumbar, 9% en abdomen sin precisarse el origen y 6% en cadena pélvica. 17% fue mediastinal, en 2.4% cervical, 6.5% desconocido. En 19 enfermos (15.3%) el tumor invadió canal medular y produjo compresión de médula espinal. 74 (59%) pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica. De 63 de ellos el tumor primario fue abdominal y en solo 7 (11%) se extirpó totalmente y sus metástasis cercanas, en 18 (28.6%) se efectuó resección parcial de la masa, en 28 (44%) solo se tomó biopsia del tumor y en 10 (16%) biopsia del hígado metastático. De 21 casos con tumor torácico solo 9 (43%) fueron sometidos a toracotomía: en 4 (19%) se realizó escisión total y en 4 (19%) parcial. De los 14 casos con compresión medular en 6 se realizó laminectomía descompresiva y escisión del tumor extradural. Solo en 13 (10.6%) de los 122 casos que recibieron tratamiento el tumor fue satisfactoriamente resecable de acuerdo al plan terapéutico fijado para cada caso en particular. Complicaciones: 20 (17.5%) murieron en el período postoperatorio 0-18 días después de haber sido operados. 13 (65%) la causa directa fue choque quirúrgico, por hemorragia transoperatoria inmediata o por insuficiencia renal desequilibrio hidroelectrolítico severo, 4 restantes oclusión intestinal, peritonitis, infarto mesentérico y diátesis hemorrágica. Pacientes menores de un año con buen pronóstico (42%) curados. Curación en resección total (83%) Curación en resección total y radioterapia (71%) Curación en resección parcial y radioterapia (27%) Tumores localizados con curación del 100% (6 pacientes)</p>	<p>El tipo de tratamiento está condicionado por el grado de diseminación tumoral cuando se hace el diagnóstico. En estadio I debe procederse a su extirpación total y solo aquellos en quienes permanezca tumor residual administrarse radioterapia y quimioterapia. En estadios II y III con invasión regional debe extirparse todo tejido tumoral aparente sin exponer la vida del enfermo y administrarse radio y quimioterapia. En aquellos considerados como no resecables la toma de biopsia sería la indicación.</p>	<p>No referido</p>
--	---	---	--------------------

ANEXO 2

Cuadro No. 1 Presentación Clínica de Neuroblastoma en pacientes pediátricos	
Masa Abdominal	70%
Anemia	40%
Perdida de peso	33%
Dolor abdominal	25%
Hipertensión	25%
Fiebre	20%
Dolor óseo	10%
Diarrea	10%
Paraplejia y déficit sensorial	<10%

Cuadro No. 2 Sistema de Estadificación Internacional del Neuroblastoma	
1	Tumor localizado, resecado microscópicamente en su totalidad, ganglios homo y contralaterales examinados, microscópicamente negativos.
2A	Tumor unilateral resecado incompletamente con ganglios homo y contralaterales examinados negativos
2B	Tumor unilateral con invasión ganglionar ipsilateral y no contralateral.
3	Tumor unilateral con invasión ganglionar contralateral o tumor localizado en la línea media con o sin adenopatías.
4	Tumor primitivo acompañándose de una diseminación a distancia: ganglionar, ósea, medular, hepática.
4S	Tumor de estadio local 1 o 2A con una diseminación limitada al hígado, a la piel o a la médula ósea.

<p align="center">Tabla No. 3 Comparación de la clasificación de Evans, San Judas y Sistema de clasificación internacional</p>		
<p align="center">Clasificación de Evans (Evans Classification)</p>	<p align="center">Clasificación de San Judas (St Jude Classification)</p>	<p align="center">Sistema de Clasificación Internacional (International Staging System)</p>
<p>Estadio I Tumor localizado al órgano o estructura de origen</p>	<p>Estadio A Resección completa del tumor primario, con o sin enfermedad microscópica residual. Ganglios linfáticos intracavitarios no adheridos al tumor primario. Ganglios adheridos a la superficie del tumor primario pueden estar positivos. Hígado libre de tumor.</p>	<p>Estadio 1 Tumor localizado confinado al sitio de origen; resección completa, con o sin enfermedad residual microscópica; el tumor puede ser identificado histológicamente libre de ganglios linfáticos ipsilaterales o contralaterales microscópicamente negativos.</p>
<p>Estadio II Tumor extendido por continuidad entre el órgano o estructura de origen, pero no cruza la línea media. Ganglios linfáticos regionales ipsilaterales.</p>	<p>Estadio B Tumor primario irresecable. Ganglios e hígado igual que estadio A.</p>	<p>Estadio 2A Tumor unilateral con resección incompleta, con identificación de ganglios linfáticos ipsilaterales o contralaterales microscópicamente negativos.</p> <p>Estadio 2B Tumor unilateral con resección completa o incompleta, ganglios linfáticos regionales ipsilaterales positivos; con ganglios linfáticos contralaterales microscópicamente negativos.</p>
<p>Estadio III Tumor extendido por continuidad, atravesando la línea media. Ganglios linfáticos pueden ser bilaterales.</p>	<p>Estadio C Resección completa o incompleta del tumor primario. Ganglios intracavitarios no adheridos al tumor primario pero que pueden ser histológicamente positivos para tumor. Hígado como en estadio A</p>	<p>Estadio 3 Tumor con infiltración a la línea media con o sin ganglios linfáticos regionales involucrados; o tumor en la línea media con ganglios linfáticos bilaterales.</p>
<p>Estadio IV Enfermedad a distancia involucrando hueso, médula ósea, tejidos blandos y grupos de ganglios linfáticos a distancia.</p>	<p>Estadio D Diseminación de la enfermedad a través de los ganglios intracavitarios (ganglios extracavitarios, hígado, piel, médula ósea, hueso etc)</p>	<p>Estadio 4 Diseminación del tumor a hueso, médula ósea, hígado, ganglios linfáticos a distancia y/o otros órganos (excepto lo definido en estadio 4S)</p>
<p>Estadio IV S Lo definido en estadios I y/o II, excepto por la presencia de enfermedad a distancia confinada al hígado, piel o médula ósea, sin metástasis a la cortical del hueso.</p>	<p>Estadio D-S Lactantes menores de un año de edad con enfermedad en estadio IV de Evans.</p>	<p>Estadio 4S Tumor primario localizado como en lo definido para los estadios 1 y 2 con diseminación limitada a hígado, piel y/o médula ósea.</p>

Cuadro No. 4
Esquema del Grupo de Oncología Infantil para la asignación al Grupo de Riesgo de Neuroblastoma

INSS Estadio	Edad	MYCN Estado	Clasificación de Shimada	ADN Ploidía	Nivel del Riesgo
1	0-21y	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Bajo
2A/2B	<365 días	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Bajo
	≥365 días-21 años	No amplificado	Cualquiera	-	Bajo
	≥365 días-21 años	Amplificado	Favorable	-	Bajo
	≥365 días-21 años	Amplificado	Desfavorable	-	Alto
3	<365 días	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Intermedio
	<365 días	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto
	≥365 días-21 años	No amplificado	Favorable	-	Intermedio
	≥365 días-21 años	No amplificado	Desfavorable	-	Alto
	≥365 días-21 años	Amplificado	Cualquiera	-	Alto
4	<548 días	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Intermedio
	<548 días	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto
	≥548 días-21 años	Cualquiera	Cualquiera	-	Alto
4S	<365 días	No amplificado	Favorable	>1	Bajo
	<365 días	No amplificado	Cualquiera	=1	Intermedio
	<365 días	No amplificado	Desfavorable	Cualquiera	Intermedio
	<365 días	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto
Biología definida por:	Estado MYCN: Amplificado contra no amplificado				
	Clasificación de Shimada: favorable contra desfavorable				
	Ploidía ADN: índice ADN (ID) >1 es favorable, = 1 es desfavorable; tumores hipodiploides (con ID<1) deben ser tratados como un tumor con un ID>1. (Un índice ADN <1 [hipodiploides] se debe considerar una ploidía favorable).				

Cuadro No. 5. Relación entre la clasificación, tratamiento y pronóstico de neuroblastoma

Autores Año Publicación Año Realización País	Estadio del Tumor	Tipo de Resección Quirúrgica	Tiempo de Sobrevida
Lobo-Sanahuja F. y cols. 1991 1970-1998 Costa Rica	9 (12%) pacientes en estadio I y II, 26 (34%) pacientes se encontraron en estadio III 36 (88%) de 41 pacientes en estadio IV (3 en estadio IVS) murieron durante los primeros 24 meses de tratamiento.	A los estadios I y II se les realizó resección completa. En estadio III, 11 (42%) la resección quirúrgica fue amplia, y en 8 (31%) fue parcial, 16 (61%) recibieron quimioterapia	Estadios I y II sobrevida del 74% a 15 años Estadio III, sobrevida de 38% a 12 años Estadio IV, sobrevida a 3 años del 5%.
González-Zamora J y cols. 1998 1984-1994 México	En la clasificación de Evans se encontraron en estadio I, 1(2%) pacientes, estadio II, 2(4%), estadio III, 7(13%), estadio IV, 40(72%) y, estadio IVS, 5(9%) de los pacientes. En la clasificación INNS se encontraron en estadio 1, 1(2%) pacientes; estadio 2 a, 1(2%); estadio 2 b, 1(2%); estadio 3, 6(11%); estadio 4, 41(74%); y estadio 4S, 5(9%) de los pacientes.	La resección total se realizó en 17(31%), resección parcial en 5(9%) y, biopsia de la lesión en 33(60%) de los pacientes.	Se encontraron pacientes < 1año, con evolución favorable en 5(28%), y 13(72%) con evolución fatal. 37 pacientes fueron > 1año, con evolución favorable en 5(13%), y 32(87%) con evolución fatal. Fallecieron 81% de los pacientes
Kaneco M y cols. 1998 1982-1997 Japón	Estadio I, II, III y IVS.	La resección completa fue posible en 13(36%) pacientes en estadio I ó II sin complicaciones. La resección parcial fue realizada en 3(8%) pacientes con estadio III. No se resecaron metástasis a nódulos linfáticos en 13 pacientes en estadio II ó III. La resección quirúrgica no se llevó a cabo en 3(8%) de los pacientes con tumor irreseccable en estadio III ó IVS.	La resección quirúrgica no se llevó a cabo en 3(8%) de los pacientes con tumor irreseccable en estadio III ó IVS.
López Aguilar E 2003 1996-2001 México	En estadio I no se diagnosticaron pacientes, 6 (20%) estadio II, 21 (70%) estadio avanzado de la enfermedad (estadio III-IV), 3 (10) pacientes en estadio IVS.	En ningún caso se logró de entrada la resección completa de la tumoración.	La sobrevida global a 5 años fue de 53% y la libre de enfermedad de 40%. Por estadios el I, II y IVS sobrevida de 100%, mientras que los estadios avanzados III y IV solamente del 27%. Por edad la sobrevida a 5 años es del 74% en menores de un año y del 33% en mayores de 1 año.

Referencias Bibliográficas

1. O'Neill J, Grosfeld J, Coran A and Fonkalsrud E. Neuroblastoma in Pediatric Surgery. Mosby Editorial. 6th edition, 2006.
2. Lobo-Sanahuja F, Carranza A, García I, Barrantes M and Camacho-Morales A. El neuroblastoma en Costa Rica: experiencia con 76 casos tratados en el Hospital Nacional de Niños. Bol Med Hosp Infant Mex 1991;48(6):426-433.
3. López Aguilar E, Cerecedo D, Rivera M, Valdez M, Sepúlveda A. Neuroblastoma: factores pronósticos y sobrevida. Experiencia en el Hospital de Pediatría del centro Médico Nacional Siglo XXI y revisión de la literatura. Gaceta Médica de México. 2003; 139 (3): 209-214
4. González-Zamora J, Olaya A, Cárdenas R, Rivera-Luna R. Evaluación de factores pronósticos en neuroblastoma. Experiencia clínica en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis 1998.
5. Rostión CG, Jáuregui L, Broussain V, Gac K y Paulos A. Neuroblastoma: Forma de presentación y probabilidad de resección quirúrgica. Revista pediátrica electrónica. 2005; 2(2): 16-20.
6. Carachi R, Azmy A and Grosfeld J. Neuroblastoma in: The Surgery of Childhood Tumors. Arnold Editorial. 1st edition, 1999.
7. Ziegler M, Azizkhan R and Weber T. Neuroblastoma in: Operative Pediatric Surgery. McGraw-Hill Editorial. 1st edition, 2003.
8. Castel V, Tovar J, Costa E, Cuadros J, Ruíz A, Rollan V, Ruíz-Jimenez J, Perez-Hernández R and Cañete A. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. J Pediatr Surg 2002;37(11):1574-1578.
9. Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, Kuroiwa M, Nagashima K, Tsuchida Y and Matsuyama S. Surgical treatment of neuroblastoma in infants under 12 months of age. J Pediatr Surg 1998;33(8):1246-1250.
10. Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukuro K, and Ohkawa H. Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. J Pediatr Surg 1998;33(11):1690-1694.
11. Allmen D, Grupp S, Diller L, Marcus K, Ecklund K, Meyer J, Shamberger R. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. Journal of Pediatric Surgery. 2005; 40: 936-941
12. Adkins ES, Sawin R, Gerbing R, London W, Matthay K and Hasse G. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma : A Children's Cancer Group Study. J Pediatr Surg 2004; 39(6): 931-936.
13. Fusaro F, Cecchetto G, Boglino C, Inserta A, Zanon G, Giusti F and Dall'Igna P. Measures to prevent renal impairment after resection of retroperitoneal neuroblastoma. Pediatr Surg Int 2002;18:388-391

14. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(33): 8483-8489
15. Silva Sosa M, Aguirre A, Lobo F. Neuroblastoma: Análisis de nuestra experiencia con 124 casos. *Boletín Médico Hospital Infantil de México*. 1993; 30 (2): 193-211.
16. Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: *The Cochrane Library*, Número 1, 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente.
17. Aymerich M, Estrada MD, Jovell AJ. Revisión Sistemática de la Evidencia Científica. En *Evidencia Científica y Toma de Decisiones en Sanidad*. Monografías Médiques de Àcademia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. Ed: Jovell y Aymerich. Barcelona 1999, 93-105.