

112415 / 24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

FACTORES PRONOSTICOS EN NEUROBLASTOMA
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"
1990 - 1998



T E S I S

PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE:
ONCOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. MARIA TERESA AYOMETZI OUCHI

DIRECCION DE ENSEÑANZA

2000

ASESORES: DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS
DRA. AURORA MEDINA SANSON



MEXICO, D. F.

1999

276635

TESIS CON FALLA DE ORDEN



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.

SIN

PAGINACION

**FACTORES PRONOSTICOS EN NEUROBLASTOMA
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

1990-1998

TESIS PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE

ONCOLOGIA PEDIATRICA



DRA. MARIA TERESA AYOMETZI OUCHI

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000

ASESORES

DR ARMANDO MARTINEZ AVALOS

DRA AURORA MEDINA SANSON

AGRADECIMIENTOS

A **Dr Armando Martínez Avalos**
todo mi agradecimiento a un gran
Maestro, pero sobre todo *Amigo*.

A **Dra Aurora Medina Sanson**
Gracias por su apoyo y tolerancia
aprendí mucho de Usted.



A **Flavio Rojas Pavo**
el mejor ejemplo de *superación*,
esfuerzo, y *esperanza*, tan especial
como los niños de Oncología

SUBDIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA



A los que forman parte activa del
Departamento de Oncología
Juntos seguirán siendo lo máximo

A mi **Madre**
porque no nos dió tiempo de estar
siempre Juntas, pero algún día
lo estaremos.

FACTORES PRONOSTICOS EN NEUROBLASTOMA

El Neuroblastoma (NB) o Simpatoblastoma tumor maligno derivado de las células de la cresta neural primordial que dan origen a los ganglios simpáticos y a la médula suprarrenal, por lo que el sitio de presentación y las características clínicas difieren de otros tumores malignos.

En los países industrializados es la neoplasia maligna sólida extracraneal más frecuente en niños menores de 5 años. Se diagnostican cerca de 550 nuevos casos anualmente en los Estados Unidos (1).

En el Hospital infantil de México Federico Gómez ocupa el séptimo lugar .

Es más común en el sexo masculino con una relación de 1.2 : 1 . Tiene una incidencia bifásica con 2 picos de presentación: uno antes del año y un segundo pico entre 2 y 4 años de edad, probablemente con implicación genética (2).

No existe causa reconocida de su origen. Se ha descrito la asociación de NB con Síndrome de Hidantoína- Alcohólo Fetal (3-4), sugiriendo que la exposición prenatal a estas sustancias puede incrementar el riesgo de padecerlo. Diferentes estudios reportan la asociación con ingesta materna de diuréticos y tranquilizantes, y en menor grado el contacto con campos electromagnéticos, tintes para el cabello y factores ambientales; sin embargo, estos no han sido confirmados (5).

GENÉTICA.

Knudson y Strong estimaron que un 22% de todos los NB pueden ser el resultado de una mutación germinal (6) con un patrón de presentación similar al Retinoblastoma, así como la posibilidad de desarrollarse en múltiples sitios primarios en forma simultánea. La edad media de presentación del NB familiar es de 9 meses y en la población en general es de 22 meses (7).

Alteraciones Cromosómicas Constitucionales: No han sido identificados Síndromes de predisposición constitucional ó anomalías congénitas asociadas a NB.

Se han descrito anomalías cromosómicas relacionadas al brazo corto del cromosoma 1, el cual presenta delección ó rearreglos en las células de NB. El punto de ruptura de 1p22 esta proximal a la región 1p36 usualmente con delección en NB. Laureys y cols. (8) describieron una translocación constitucional entre el cromosoma 1 y 17 con el punto de ruptura 1p36, este punto de ruptura es muy importante en la predisposición y transformación maligna, sugiriendo que esta delección constitucional predispone al desarrollo de NB. La confirmación de esta predisposición lleva a la identificación del gen supresor de este locus de NB familiar a 1p36.

El NB ha sido asociado a Neurofibromatosis tipo I y con Aganglionosis del colón (Enfermedad de Hirschsprung). Esto sugiere que el NB es parte de una serie de síndromes que involucran alteraciones en el desarrollo de la cresta neural (9).

En 1963 Beckwith y Perrin (10), reportaron los nódulos neuroblásticos microscópicos, secundarios a un NB "in situ",

encontrados frecuentemente en niños menores de 3 meses de edad. Este hallazgo fue interpretado inicialmente como indicador de que el NB se desarrolla mucho más frecuente de lo que se detecta clínicamente, presentando regresión espontánea en muchos casos. Estudios recientes indican que estos nódulos se identifican durante la vida fetal entre las 17 y 20 semanas de gestación, teniendo una regresión espontánea al nacimiento, como si fueran remanentes del desarrollo suprarrenal. Sin embargo, de estos remanentes celulares puede desarrollarse el NB (11). Estos nódulos no pueden ser observados clínicamente ó por rastreo de catecolaminas. El concepto de NB "in situ" ha sido usado para soportar el argumento de que este se origina e involuciona espontáneamente .

Las células de NB son derivados de los neuroblastos simpáticos post-ganglionicos que tienen alteraciones en la diferenciación , por lo que el NB puede mostrar diferenciación espontánea ó inducida a Ganglioneuroblastoma ó Ganglioneuroma, por lo que la transformación maligna puede resultar por la falla en la respuesta a las señales de diferenciación morfológica.

Los factores responsables de la regulación en la diferenciación normal no son bien entendidos, pero probablemente involucran a vías de señales de receptor ligado en la diferenciación de la célula (12).

Los factores neurotrópicos han sido implicados en la patogénesis de NB, pero su papel no esta claro. - Muchas líneas celulares de NB dependen o no de presencia de FCN in vitro. El FCN es un miembro de la familia de las neutropinas homólogas que incluyen los factores neurotrópicos derivados del cerebro (FCN-C), neurotropina-3 (NT-3) y neurotropina 4-5.

Han sido reconocidos tres genes para receptores de tirosin cinasa para los factores neurotrópicos. Los genes TrkA, B, y C que codifican los receptores primarios para NGF, BDNF, NT-3 respectivamente (13). Nakagawara y cols. (14) demostraron que la expresión de Trk-A tiene una relación inversa a la amplificación de N-myc. El aumento en la expresión de Trk-A esta asociado al grupo de pacientes con pronóstico favorable en base a la edad menores de 365 días y etapa 1, 2 y 4S según la Estadificación Internacional de Neuroblastoma (INSS). TrK B es expresado en 36% y N-myc / Trk-c en el 25% de Neuroblastoma y predominan en Ganglioneuroblastoma y Ganglioneuroma, que también expresan Trk-A por lo que no existe un pronóstico diferente.

Neuropeptidos: Se han asociado dos marcadores de diferenciación neuronal con NB, estos son Cromogranina-A y Neuropeptido -Y.

La Cromogranina A (15) es una proteína acidificada, identificada inicialmente en las células cromafines de la médula suprarrenal y tiene un componente de gránulos neurosecretores y su expresión es regulada. La Cromogranina A esta

presente en el suero de los paciente con NB y puede ser un marcador específico para enfermedad activa.

El Neuropeptido Y (16) es una proteína neurosecretora cuya expresión es regulada y restringida al sistema nervioso.

La Somatostatina y el Peptido Intestinal Vasoactivo (PIV) representan peptidos asociados a NB La expresión de receptores de somatostatina en las células de NB esta asociada con mayor diferenciación histológica y etapas tempranas de la enfermedad así como con un pronóstico favorable.

El PIV esta asociado con síndromes paraneoplásicos e incluye diarrea acuosa y distensión abdominal. La expresión del PIV esta asociado con tumores diferenciados y puede inducir diferenciación neuronal.

CITOGENETICA: El NB esta caracterizado citogenéticamente por deleción del brazo corto del cromosoma 1. Muchos tumores tienen diploidia, los de etapas tempranas han sido asociados a hiperdiploidia o casi-triploidia.

Indice de DNA. El análisis del contenido de DNA por citometría de flujo se correlaciona con el número de cromosomas . Estudios realizados por Look y cols. (17) han demostrado que la determinación del índice de DNA (ID) del NB en los niños puede dar información importante ya que puede predecir la respuesta, particularmente en los tratamientos con quimioterapia ó bien el pronóstico, por lo que los tumores hiperdiploides que contienen un ID >1 están por lo regular asociados a etapas tempranas y responden a Ciclofosfamida, y Doxorubicina, mientras que los diploides ID =1 son etapas mas avanzadas y no responden a esta combinación . Los tumores hiperdiploides en niños mayores tienen cambios estructurales, por lo que no pueden ser asociados a buen pronóstico.

AMPLIFICACION DE N-myc

Para el NB la región amplificada es virtualmente siempre derivada del brazo corto distal del cromosoma 2 y este contiene el protooncogen N-myc. Brodeur y cols. (18) demostraron que la amplificación de N -myc ocurre en el 25% de los NB de pacientes no tratados y esta asociado a etapas avanzadas, progresión de enfermedad y pobre pronóstico.

La amplificación de *N-myc* se encuentra en el 5 al 10% de los pacientes en etapas tempranas y etapa 4S y en el 30 a 40% de los pacientes con enfermedad avanzada. La amplificación de *N-myc* esta siempre presente al diagnóstico y se ha interpretado como una propiedad biológica intrínseca de un tumor agresivo y con pobre pronóstico.

La deleción del brazo corto del cromosoma 1 (1p) se encuentra en 70-80% de los tumores "casi diploides" (19) asociados frecuentemente con etapas avanzadas. Los tumores en etapas tempranas se asocian mas a hiperdiploidia o triploidia con pocos rearrreglos estructurales. La deleción del 1p varia en el punto de ruptura proximal, siendo confinada a 1p36. Esta deleción puede tener uno ó mas genes supresores en la transformación ó progresión de este tumor.

PATOLOGIA

El NB es agrupada dentro las neoplasias llamadas de células redondas, pequeñas y azules, se origina de las células simpáticas pluripotenciales primitivas (simpatogonía). El grado, tipo de diferenciación y la localización de la simpatogonía, después de la migración desde la cresta neural, genera los diferentes tejidos anormales del sistema nervioso simpático incluyendo los ganglios espinales y las células cromafines adrenales. Los subtipos histológicos de los tumores neuroblásticos parecen estar relacionados con los patrones de diferenciación normal de el sistema nervioso simpático; los patrones clásicos histopatológicos son: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma, reflejando la maduración y diferenciación.

El NB clásico, esta compuesto de células pequeñas con núcleos cromáticos densos, con escaso citoplasma. La presencia de procesos neuríticos ó neurofilos son patognomónicos de los NB menos diferenciados. Las pseudorosetas de Homer-Wright se encuentran en el 15 al 50% de los casos, estas son compuestas de áreas centrales de neuroblastos con neurofilos eosinofilicos periféricos.

La contraparte benigna de el NB es el ganglioneuroma y esta compuesto de células ganglionares maduras, neurofilos y células de Schwan. El ganglioneuroblastoma es un grupo heterogéneo de tumores con características de NB y ganglioneuroma, tiene predominio de elementos neuroblásticos con pocas células maduras. Algunos autores usan el término NB maduro para tumores que contienen menos de 50% de células ganglionares maduras y el ganglioneuroblastoma para tumores con maduración mas extensa. El ganglioneuroblastoma puede ser focal ó difuso dependiendo del patrón de infiltración. El difuso está asociado con un patrón menos agresivo. Las características y viabilidad del tumor pueden variar por lo que deben obtenerse secciones múltiples para clasificar este tipo de tumor.

La diferenciación del NB de otros tumores de células pequeñas redondas y azules frecuentemente requiere técnicas como tinciones especiales e inmunohistoquímica.

El NB se tiñe con anticuerpos monoclonales que reconocen neurofilamentos: sinaptofisina y enolasa neurona específica (NSE) . La microscopía electrónica demuestra gránulos densos, gránulos neurosecretores alrededor de la membrana, así como microfilamentos, y microtúbulos con neurofilos.

Se ha investigado la clasificación pronóstica del NB basada en la patología. La más usada ha sido la de Shimada y cols., (20) y toma en cuenta la edad del paciente, la presencia ó ausencia de estroma en células de Schwan, el grado de diferenciación y el índice de mitosis-kariorexísis. Una evaluación retrospectiva del método de Shimada en 295 pacientes tratados por el CCG identificó a los pacientes con pronóstico favorable y desfavorable, donde el grado de maduración histológica fue más importante que la etapa y características clínicas (21). Joshi y cols (22) llevaron a cabo un estudio retrospectivo de los datos patológicos en el POG en 211 pacientes con NB, donde la presencia de calcificaciones y un bajo índice mitótico se asocian con un pronóstico favorable, independiente de la edad y etapa. Se definieron tres grados:

Grado 1: Presencia de calcificación y bajo índice mitótico (menos de 10 mitosis en 10 campos)

Grado 2: Presencia de una sola de estas características.

Grado 3: Ausencia de ambas.

Cuando estos grados fueron combinados con la edad menor de 1 año ó mayor de 1 año y la etapa quirúrgica, surgieron grupos de alto y bajo riesgo correlacionado con los grupos de Shimada (Tabla 1).

PRONOSTICO	SHIMADA	JOSHI
FAVORABLE	a) abundante estroma, todas las edades, patrón no nodular. b) poco estroma, E18m5años, diferenciado IMK <100	a) Grado 1, todas las edades, b) Grado 2, menor de 1 año
DESFAVORABLE	1) a) + patrón nodular 2) poco estroma, E- >5años 3) poco estroma, E-18m a 5a, no diferenciado. 4) poco estroma, E- 18m a 5años, diferenciado, IMK >100 5) poco estroma, E<18m e IMK >200	a) Grado 2. E <1año, y b) Grado 3, todas las edades

Tabla 1. Comparación de los factores pronósticos de acuerdo a las clasificaciones de Shimada y Joshi.

IMK Índice de Mitosis-Kariorexix

E- edad.

Sin embargo aún habría que considerar la posibilidad de realizar una clasificación Internacional Histopatológica de NB tomando en cuenta los hallazgos de Shimada y Joshi para evaluar el significado pronóstico.

ETAPA

El sistema de INSS esta basado en la evaluación clínica, radiológica y quirúrgica (23). La eficacia de estos sistemas de estadificación para definir el pronóstico ha sido evaluado por el POG y CCG (24), llegando a la conclusión de que estos criterios pueden dar información pronostica comparable entre los grupos, siendo este un avance para identificar grupos de riesgo de acuerdo

a la etapa y otras variables pronosticas. La tabla 2 demuestra la estadificación de los 3 grupos.

Tabla 2. Estadificaciones del Neuroblastoma

CCG	POG	INNS
ETAPA I Tumor confinado al órgano de origen	A Resección completa primaria del tumor primario c/o sin enfermedad residual microscópica., ganglios adheridos a la superficie del tumor primario	1 Tumor localizado confinado al área de origen , con resección completa c/s enfermedad residual microscópica, ganglios ipsilaterales negativos
ETAPA II Tumor con extensión continua del órgano ó estructura de origen, pero no atraviesa la línea media, ganglios ipsilaterales (+)	B Tumor primario no reseado macroscópicamente , ganglios como en Etapa I	2^a Tumor unilateral con resección macroscópica completa, ganglios negativos microscópicamente. 2B Tumor unilateral con resección completa ó incompleta, con ganglios ipsilaterales (+) y contralaterales negativos
ETAPA III Tumor extendiéndose en continuidad a través de la línea media, ganglios regionales posiblemente involucrados bilateralmente	C Resección completa ó incompleta del tumor primario, ganglios no adherentes al tumor primario, microscópicamente (+)	3 Tumor infiltrando a través de la línea media con ó sin ganglios regionales involucrados; o tumor unilateral con ganglios regionales contralaterales (+), ó tumor en la línea media con ganglios bilaterales (+).
ETAPA IV Enfermedad involucrando hueso, MO, tejidos blandos, y ganglios linfáticos distantes.	D Diseminación de la enfermedad a hígado, piel, médula ósea, hueso, etc.	4 Diseminación del tumor a ganglios distantes, hueso, MO, hígado, u otros excepto 4S
ETAPA IVS Lo definido en Etapa I Y II excepto por la presencia de enfermedad confinada a hígado, piel ó MO (sin metástasis óseas)	DS Niños menores de 1 año, con etapa IVS	4S Tumor primario localizado como definido en etapa I ó 2 con enfermedad limitada a hígado, piel y médula ósea.

Children's Cancer Study Group System (CCG)

Pediatric Oncology Group (POG)

International Neuroblastoma Staging System (INSS)

CUADRO CLINICO

Debido a que el NB se origina de algún sitio a lo largo de las cadenas nerviosas simpáticas, la localización de los tumores primarios al diagnóstico varía y cambia con la edad. La mayoría de estos ocurre en el abdomen (65%), suprarrenal (40%). En lactantes es frecuente la presentación torácica y cervical. El tumor primario no puede ser encontrado en un porcentaje cercano al 1% .

La mayoría de los niños son diagnosticados a la edad de 5 años y es raro después de los 10 años. Los signos y síntomas reflejan además de la localización del Tumor Primario y la etapa el cuadro clínico secundario a la producción de diversas sustancias producidas y excretadas .

La presentación más frecuente del NB es masa abdominal, en donde pueden existir síntomas intestinales.

Por el tipo de catecolaminas liberadas por el NB, la hipertensión, taquicardia, eritema y sudoración son síntomas comunes.

La presencia de masas cervicales pueden ser confundidas con infección y son diagnosticadas al realizar la excisión y drenaje. Los ganglios linfáticos regionales son encontrados en 35% de los pacientes con aparentes tumores localizados (24).

Los tumores paraespinales en tórax, abdomen ó pelvis se extienden dentro de la foramina neural de los cuerpos vertebrales y pueden causar síntomas relacionadas a compresión de raíces nerviosas y médula espinal, estos síntomas evolucionan a dolor radicular, paraplejía subaguda ó aguda y disfunción intestinal.

Se han asociado varios síntomas clásicos con NB, como son la proptosis y equimosis periorbitaria secundarias a infiltración retrobulbar y orbital.

La presencia de nódulos subcutáneos en piel, así como algunos síndromes paraneoplásicos han sido asociados también a NB, como el Síndrome de Hutchinson, en el cual el dolor óseo lleva a limitación secundaria, el involucro masivo del hígado (Síndrome de Pepper) es poco frecuente y puede llegar a tener síntomas respiratorios, el Síndrome de Kerner-Morrison, caracterizado por diarrea secretora intratable, asociada con hipopotasemia y deshidratación secundaria a secreción de VIP (25). La diseminación hematogena ocurre más frecuente en médula ósea, hueso, hígado y piel. En muy raras ocasiones la enfermedad infiltra pulmón y cerebro.

FACTORES PRONOSTICOS.

Se han considerado como las variables clínicas más importantes para el pronóstico: La etapa de la enfermedad, la edad del paciente al diagnóstico y el sitio del tumor primario. Se reporta supervivencia a 3 años en etapa 1, 2 y 4S de 73% y 90% , mientras que las etapas 3 y 4 dependen más de la edad.

Los pacientes con Etapa 3 menores de 1 año tienen un 80 - 90% de posibilidad de supervivencia, a diferencia de los etapa 4 con un 60 - 75% y de los pacientes mayores de 1 año en etapa 3 y 4 con una supervivencia a 3 años de 50 y 15% respectivamente (26). Así mismo, los pacientes con tumores primarios en la glándula suprarrenal tienen un peor pronóstico que los tumores que se originan en otros sitios.

Los marcadores séricos como la ferritina, la enolasa neuronal específica (ENS), el gangliosido GD2, así como la DHL también se han considerado variables pronósticas.

La *ferritina* sérica se eleva en neuroblastoma y enfermedad voluminosa, comprobándose mediante una teoría (in vitro) que esta es producida por las células neoplásicas, como un marcador que indica el crecimiento rápido y la carga del tumor (27).

La *ENS* (28) es una proteína citoplasmática con actividad de enosala que es asociada pero no específica de las células neurales. Los pacientes con niveles séricos elevados de *ENS* tienen una etapa avanzada de enfermedad y peor pronóstico (29).

Los *gangliósidos* se encuentran en la membrana de las células del neuroblastoma y son glicofosfolípidos que contienen ácido siálico, siendo el más característico el llamado GD2. La detección de este mediante anticuerpos monoclonales puede servir como marcador sérico de la actividad de la enfermedad ó la respuesta al tratamiento (30,31).

Los niveles *Deshidrogenasa Láctica* (DHL), cuando se encuentran elevados, son indicativos de crecimiento rápido y gran carga del tumor, los niveles mayores de 1500ug/ml implican mal pronóstico (32).

Las células con *hiperdiploidia* se asocian a etapas más tempranas y respuesta a la ciclofosfamida y doxorubicina, mientras que aquellos con contenido diploide de DNA se asocian a etapas avanzadas de enfermedad y no responden a esta combinación de tratamiento.

La amplificación de *N-myc* se encuentra predominantemente en etapas avanzadas, progresión rápida del tumor y pobre pronóstico, independientemente de la edad y etapa. Sin embargo, existe la excepción en los pacientes con etapa 4S ó enfermedad localizada, con amplificación de *N-myc*, donde otros factores biológicos favorables deben estar presentes mejorando el pronóstico.

La *deleción* ó pérdida del alelo del *Cromosoma 1* tiene particular interés para el pronóstico de los pacientes, ya que se asocia a presencia de amplificación de *N-myc*, aunque no en todos los pacientes con *deleción* de Cr 1 tienen amplificación de *N-myc*, pero si aquellos pacientes con amplificación de *N-myc* tienen *deleción* del *Cromosoma 1*.

Otros marcadores pronósticos relacionados a la genética se han propuesto, estos incluyen a la expresión de *TrK-A* y *FCN*, así como la expresión de genes relacionado a la resistencia a múltiples drogas (*MDR1*), relacionados a invasión ó metástasis (nm23 y CD 44), y otros relacionados a diferenciación neural (*HRAS*, pleiotrofina). Todos estos han sido estudiados en solo un número limitado de casos por lo que aun no se le puede conferir de un valor definitivo.

OBJETIVO

Dada la diversidad de variables biológicas que pueden formar parte de los factores pronósticos en esta enfermedad, siempre se ha tratado de determinar las más importantes a la edad, etapa, y el sitio primario. Sin embargo, la delección del Cromosoma 1 y N-myc amplificado son esenciales en la definición del pronóstico y tratamiento. En el Departamento de Oncología del HIM se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma, para determinar las variables pronosticas más representativas, en un estudio retrospectivo descriptivo sin la determinación de N-myc ó estudios moleculares.

MATERIAL Y METODOS.

Se analizaron en forma retrospectiva, todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma del Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México, de Febrero de 1990 a Febrero de 1998. Se incluyeron en total 40 pacientes obteniendo los siguientes datos:

Edad

Procedencia

Cuadro Clínico

Sitio primario

Etapas

Resección quirúrgica completa al diagnóstico

Patología: diferenciación y el índice de kariorrhexis

Determinación de productos de catecolaminas en orina

Abandono

Resultados.

De 40 pacientes con diagnóstico de NB 25 fueron del sexo femenino y 15 del sexo masculino (Relación F:M 1.6:1).

Dieciseis pacientes fueron menores de un año, 16 de 1 a 6 años y 8 de 7 a 11 años, con una edad promedio de 2.5 años (rango 1 mes a 11 años)

El cuadro clínico fue masa abdominal en 27 casos, 5 pacientes se presentaron con nódulos subcutáneos, dos con masa mediastinal, uno con síndrome de compresión medular, uno con síndrome de Kisbourne, y otro con Síndrome de Horner.

En 19 pacientes se cuantificaron metabolitos urinarios de catecolaminas al diagnóstico, encontrando incremento sólo en un caso.

En lo que respecta al procedimiento quirúrgico inicial a 28 se les realizó sólo biopsia, a 11 resección de más del 50%, y resección completa en un caso.

El sitio primario mas frecuente fue retroperitoneo en 33 casos, seguido de suprarrenal en 2, mediastino, cráneo y cervical en un caso respectivamente; en dos casos no fue posible determinar el sitio primario.

En lo referente a la etapa, 26 (65%) fueron E IV, 3 (7.5%) E III, 5 (12.5%) E II, un caso (2.5%) E I, y 5 (12.5%) E IVS.

En el estudio patológico se observó poca diferenciación e índice aumentado de mitosis-cariorexis en 36 pacientes, y 14 mostraron tumor bien diferenciado e índice de mitosis-cariorexis menor de 200 células /campo, uno de estos últimos se describió como ganglioneuroblastoma.

Veintiuno de los 40 pacientes abandonaron el tratamiento, 8 por progresión de la enfermedad, y 13 antes de alcanzar remisión, se desconoce el motivo.

De los 19 pacientes que no interrumpieron voluntariamente el tratamiento, 10 correspondieron a menores de un año (52.6%), 4 de los cuales se presentaron en Etapa IV, 3 de ellos tenían histología desfavorable. Los nueve restantes fueron mayores de un año, 8 con Etapa IV y 7 de estos con histología desfavorable.

Todos los pacientes mayores de un año que se presentaron con Etapa IV fallecieron, a excepción de un caso (paciente 14) con ganglioneuroblastoma retroperitoneal metastásico a hueso, médula ósea, únicamente biopsiado al diagnóstico, que mostró respuesta completa de las metástasis y parcial del tumor primario con una combinación de CDDP, CFA, VM-26 y ADR, el tumor retroperitoneal fue reseado completamente en la tercera exploración quirúrgica después de dos diferentes esquemas de quimioterapia y Radioterapia; se encuentra actualmente sin tratamiento libre de enfermedad aunque el seguimiento aún es corto (3meses).

En este grupo de 19 pacientes, nueve se encuentran libres de enfermedad. En 6 de ellos se obtuvo resección de más del 50% en la primera cirugía, sólo uno con histología desfavorable, 6 con etapas tempranas (I, II, y IVS), y sólo un caso mayor de un año de edad al diagnóstico. En este último (pac 19) las manifestaciones clínicas iniciaron a los 12 meses de edad.

Once pacientes fallecieron antes de concluir el esquema planeado, 4 por progresión de la enfermedad y 7 por choque séptico, todos ellos con enfermedad activa al momento de la defunción. La sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue de 47%.

La Tabla 1 muestra las características de los 19 pacientes que continuaron tratamiento.

DISCUSION

El NB es uno de los tumores sólidos más estudiados, lo que ha llevado a un mayor conocimiento de su biología con la identificación de un espectro de neoplasias con patrones de presentación clínica, genética, de respuesta a tratamiento y pronóstico diversos. En algunas de estas características se ha identificado un valor pronóstico al correlacionarlas con la sobrevida.

La presentación clínica del NB depende de la localización del tumor primario, la producción de sustancias metabólicamente activas y la existencia de enfermedad metastásica. Existen algunas presentaciones clínicas a las que se ha tratado de dar valor pronóstico favorable como son el síndrome de Opsoclonus-mioclonus (síndrome de Kisbourne), síndrome de Horner, síndrome de Kerner-Morrison ; sin embargo en ninguna de ellas se ha demostrado su papel pronóstico independiente (9,21,33). En nuestra serie encontramos un caso (paciente 2) con Síndrome de Horner, que se asoció a otros factores de pronóstico favorable y mostró buena respuesta a tratamiento. La presencia de nódulos subcutáneos siempre se asoció a edad menor de un año y a buena respuesta al tratamiento, situación que ha sido descrita por diferentes autores (21,33,)

Diferentes grupos han dado importancia pronóstica a las características histológicas del tumor (20,22,23), y hasta hace pocos años eran determinantes en la selección del tratamiento, sin embargo actualmente la histología no conservan su valor como factor pronóstico independiente.

La hiperdiploidia en tumores de niños menores de un año se ha asociado con pronóstico favorable. Mientras que la hiperdiploidia en pacientes mayores de 1 año de edad generalmente no es indicativa de buen pronóstico (17,34)

En nuestra serie 3/9 pacientes menores de 1 año mostraron histología desfavorable, en contraste con 7/9 pacientes mayores de 1 año; donde la respuesta al tratamiento en ambos grupos estuvo en relación con la edad.

El sitio primario de localización también se ha relacionado con el pronóstico, pero no existe asociación entre localización y sobrevida, ya que la mayoría son retroperitoneales y siempre coexisten otros factores con carácter pronóstico bien definido como la etapa, y la edad. (23,24,26,33)

Han sido diversos los esquemas de estadificación diseñados para esta neoplasia sin embargo dada la diversidad de presentación y dificultad en la estadificación por estos sistemas, se trató de unificar los criterios utilizados por estos grupos. En 1997 se creó el sistema de Estadificación INSS, requiere la evaluación clínica, radiológica y quirúrgica de los pacientes con neuroblastoma, y con etapa, N-myc y edad, permite separar a los pacientes en grupos de alto, intermedio y bajo riesgo, Aquellos de bajo riesgo tienen una sobrevida de más del 90%, y los de riesgo intermedio tienen

una sobrevida del 50% , y los de alto riesgo se reportan con una sobrevida de alrededor del 30% (23,24,35).

La resección es el tratamiento pivote en NB, un tumor completamente resecado no requiere tratamiento adicional cuando los ganglios son negativos. En etapas localmente avanzadas, muchas veces no es posible la resección quirúrgica, y solo se realizan biopsias para diagnóstico, pero aun en E IV es recomendable la resección del tumor primario cuando esto es posible. Al analizar el procedimiento quirúrgico en nuestra serie de pacientes encontramos que aquellos con resección de más del 50% se encuentran libres de enfermedad a pesar de la etapa.

Kaneko M. Y cols (36) describen que el pronóstico en pacientes menores de 1 año es excelente, independientemente del porcentaje de resección, ya que muchos muestran regresión ó maduración , y pueden involucionar sin necesidad de cirugía a pesar de la etapa y el tratamiento establecido.

Uno de los factores en que ha demostrado un papel determinante en el pronóstico es la amplificación de N-myc, que se encuentra en aproximadamente 30% de los casos. Los pacientes con N-myc amplificado muestran rápida progresión a pesar del tratamiento, edad y etapa, lo que confiere a la amplificación de N-myc un significado de mal pronóstico independiente. (17,34,37)

La amplificación de N-myc puede determinarse por FISH, PCR, hibridación genómica, o estudios de blotting. Se sospecha por la presencia de de regiones homogeamente teñidas en los cromosomas o de cuerpos en doble minuto (d-mins), que constituyen fragmentos de material genético extracromosómico.

La mayoría de los autores coinciden en que la edad constituye el factor pronóstico más importante. Nuestra serie confirma nuevamente este hecho, pues 8 de 10 pacientes menores de un año obtuvieron remisión completa en contraste con 2 de 9 mayores de un año (pac 14 y 19) cuyas particularidades ya han sido analizadas. Es importante mencionar que el abandono es una circunstancia adicional que modifica la sobrevida, que estuvo presente en 60% del total de casos. Son diversos los factores que determinan la interrupción voluntaria del tratamiento, pero las causas son esencialmente económicas y culturales. En estos pacientes no es evaluable la respuesta al tratamiento, por ello no se incluyen en el análisis de sobrevida, pero en un sentido estricto, nuestra incapacidad para lograr que el paciente continúe el tratamiento representa un fracaso.

En nuestro medio, donde no disponemos de los recursos necesarios para determinar las características biológicas de esta neoplasia, la etapa y la edad siguen siendo los factores fundamentales para definir grupos pronósticos y establecer tratamientos.

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología del NB, los progresos en la sobrevida de los pacientes mayores de un año han sido pocos, en el futuro otras estrategias deberán incluirse, tal vez no nuevos esquemas de quimioterapia, sino nuevas alternativas en la biología molecular y genética.

BIBLIOGRAFIA

1. Breslow. N, McCann B. Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res* 1976; 31:2098
2. Miller RW, Young JL Jr, Novakavic B. Childhood Cancer . *Cancer* 1995;75:395
3. Allen RW, Ayden B. Bentley FL, Jung AL. Fetal Hydantoin syndrome neuroblastoma and hemorrhagic disease in a neonat *JAMA* 1980; 224:1464
4. Hinney H, Falx R, Brazy J. the fetal alcohol syndrome and neuroblastoma *Pediatrics* 1980;66:130
5. Kramer S, Ward E, Meadows AT. Malane KE. Medical and drug risk factor associated with neuroblastoma: a case control study *J. Natl Cancer Inst* 1987; 78:797.
6. Knudson AGJ; Strong LC. Mutation and Cancer: neuroblastoma and pheocromocytoma. *Am J. Hum Genet* 1972; 24:514.
7. Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma: case reports, literature review, and etiologic considerations. *Cancer* 1986; 57:1887
8. Mead RS, Cowell J.K. Molecular characterization of a (1;10)(p22;q21) constitutional translocation from a patient with neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;81:151
9. Gaisie g, Oh KS, Young LW. Coexistent neuroblastoma and Hirschsprung's disease: another manifestation of the neurocristopathy? *Pediatr Radiol* 1979;8:161.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

10. Beckwith J Perrin E. In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of neural crest tumors Am J Pathol 1963;43:1089
11. Ikeda Y Lister j, Bouton JM, Buyukpamukru M. Congenital neuroblastoma, neuroblastoma in situ, an the normal fetal development of the adrenal. J Pediatr surg 1981; 16:636
12. Nakagawara A, Milbrandt J, Muramatsu T, et al. Differential expression of pleiotrophin and midline in advanced neuroblastomas. Cancer Res 1995;55:1792.
13. Nakagawara A. Arima-Nakagawara, M Scarvanda NJ, Azar CG, Cantor AB, Brouder GM. Association between high levels of expression of the TrK gene and favorable outcome in human neuroblastoma N Engl J Med 1993; 328:847.
14. Yamashiro DJ, Nakagawara A, I Kegaki N, Liux-g, brouder GM. Expression of TrKc in favorable human neuroblastomas Oncogen 1996;12:37.
15. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide producing endocrine neoplasm N.Engl J. Med 1986; 314:1145
16. Rascher W, Kremen B, Wagner S, Feth F, Humeman DH, Long RE. Serial measurements of neuropeptide Y in plasma for monitoring neuroblastoma in children J. Pediatr 1993; 122:914.
17. Look AT, Hayes FA, Nitschker, McWilliams NB, Green AA. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma N. Eng J Med 1984, 311:231.

18. Brodeur GM, Seeger RG, Sathertt, et al. Clinical implications of oncogene activation in human neuroblastomas . *Cancer* 1986; 58:541.
19. Hayashi Y, Kanda N, Inaba T, et al. Cytogenetic findings and prognosis in neuroblastoma with emphasis on marker chromosome 1. *Cancer* 1989; 53:126
20. Shimada H, Chatton J, Newton WA Jr, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and age-linked classification of neuroblastoma *J Natl Cancer Inst* 1984;73:405
21. Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, Anderson J, Hann H-W. Prognostic factors in neuroblastoma *Cancer* 1987;59:1853.
22. Joshi V, Canter A, Altshuler G, et al. Prognostic significance of histopathologic features of neuroblastoma: a grading system based on the review of 211 cases from the Pediatric Oncology group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:311 Abstract.
23. Brodeur GM, Seeger RC, Banet A, et al. International criteria for diagnosis staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J. Clin Oncol* 1988, 6: 1874.
24. Brodeur GM, Pritchard J, Berthol F, et al. Revisions in the International criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment *J. Clin Oncol* 1993, 11:1466
25. Kaplan S, Helbrook C, Mc Daniel H, Butain W, Crist W, Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *Am J Dis Child* 1980;134: 21

26. Jereb B, Bretsky SS, Vogel R, Helson L. Age and prognosis in neuroblastoma: review of 112 patients younger than 2 years. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6:233.
27. Hann HWL, Stahlhut M.D, Evans AE. Basic and acidic isoforms of ferritin in the sera of patients with neuroblastoma. *Cancer* 1988;62; 1179
28. Zeltzer PM, Parma AM, Dalton A. et al. Raised neuron-specific enolase in serum of children with metastatic neuroblastoma. *Lancet* 1983;2:361.
29. Zeltzer PM, Morongas PJ, Evans AE, Schneider, SL. Serum neuron specific enolase in children with neuroblastoma, relationship to stage on disease course. *Cancer* 1986; 175:277.
30. Ladisch S, Wong HZ. Detection of a tumour associated ganglioside in plasma of patients with neuroblastoma. *Lancet* 1985, 1: 136
31. Valentino L, Mass T, Olsen I, Wong HJ, Elshoff R, Ladisch S. Shed tumor gangliosides and progression of human neuroblastoma. *Blood* 1990;75: 1564.
32. Quinn AJ, Altman AJ, Frantz CN. Serum Lactic dehydrogenase, an indicator of tumor activity in neuroblastoma. *J. Pediatr* 1980;97:89
33. Katherine K Mathay, MD. Neuroblastoma Biology and Therapy *Oncology* 1997: 1857.
34. Cohn SL, Rademaker AW, Salwen HR, et al: Analysis of DNA ploidy and proliferative activity in relation to histology and N-myc amplification in neuroblastoma. *Am J Pathol* 1990;136:1043-1052.
35. Richard O'Reilly, MD et al NCC Pediatric Neuroblastoma Pediatric Guidelines. *Oncology* 1996: 1813.

36. Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukurok Ohkawa H. Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age J Ped Surg 33(11): 1690. 1998
37. Haase GM, Perez C, Atkinson JB. Current aspects of biology, risk assesment, and treatment of neuroblastoma. Sem for Surgical Oncology 16(2): 91-104. 1999.