

Neuroblastomas: Marcadores biológicos, cirugía y evolución*

V. Martínez Ibáñez, P. Abad, S. Gallego, J. Sánchez de Toledo, A. Marqués, J. Boix Ochoa

Unidad de Oncología, Dpto. Cirugía Pediátrica, Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

RESUMEN: Introducción. El tratamiento del neuroblastoma consiste fundamentalmente en quimioterapia (QT) y cirugía y, a pesar de algunos avances, este tipo de tumor sigue siendo un desafío quirúrgico.

Objetivos. El propósito de este estudio ha sido evaluar el impacto de nuestra terapia en este tipo de tumores pediátricos.

Material y métodos. Se han estudiado 32 pacientes consecutivos afectados de neuroblastoma abdominal con edades comprendidas entre 1 mes y 10 años, con una media de 3 años, observados desde 1993 hasta 1997. Distintos parámetros como la edad, la ferritina, la delección del cromosoma 1p36, la ploidía cromosómica, lactato deshidrogenasa (LDH), la amplificación del N-myc y la enolasa neuronal específica fueron estudiados y relacionados con el tipo de histología de Joshi y el estadio en el momento del diagnóstico según la International Neuroblastoma Staging System (INSS) para conocer el pronóstico. Todos los pacientes fueron tratados mediante QT y cirugía y, en algunos casos, con radioterapia y trasplante de médula ósea.

Resultados. Dos pacientes presentaron los tumores en estadio I (INSS) y tres en estadio II; en todos ellos se practicó resección total y viven libres de enfermedad. En el estadio III, dos pacientes no mantuvieron el seguimiento, 5 viven con enfermedad (2 en QT sin cirugía todavía, 2 recidivas locales y una metástasis) y 4 están libres de enfermedad. Del estadio IV: 5 fallecieron, 2 viven con enfermedad (una recidiva y una metástasis), 5 están libres de enfermedad y uno no mantuvo el seguimiento. Del estadio IV-S, los tres están libres de enfermedad. La curva de supervivencia Kaplan Meier a 5 años muestra una media de 49 meses y una mediana de 60 meses.

Conclusiones. 1. De todos los parámetros estudiados, consideramos los de mayor eficacia pronóstica la edad, el estadio por INSS, la histología de Shimada y la amplificación del N-myc. 2. La exéresis completa del tumor continúa siendo básica para un pronóstico más favorable.

PALABRAS CLAVE: Neuroblastoma; Marcadores biológicos; Factores pronósticos.

NEUROBLASTOMAS: BIOLOGIC MARKERS, SURGERY AND EVOLUTION

ABSTRACT: Introduction. The treatment of neuroblastoma is basically chemotherapy, and surgery, in spite of advances, this kind of tumor is nowadays a surgical challenge.

Correspondencia: Vicente Martínez Ibáñez, Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Pº Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona.

*Trabajo presentado en el XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Alicante, 1998.

Purpose. The aim of this study was to evaluate the impact of our therapy in this kind of pediatric tumors.

Material and methods. 32 consecutive patients with abdominal neuroblastoma, aged between 1 month and 10 years old, median age 3 years old, observed from 1993 through 1997 have been studied. Several parameters: age, ferritin, deletion of the chromosome 1p36, chromosomal ploidy, LDH, N-myc gene amplification and enolase neuron specific were studied and were related with the histology by Joshi and the International Neuroblastoma Staging System (INSS) in order to know the prognosis. All the patients were treated by means of chemotherapy and surgery, and some cases with radiotherapy and bone marrow transplantation.

Results. Two patients presented the tumor in stage I (INSS) and three in stage II. All the patients had a total resection and they live free of disease. In the state III, two patients did not maintain the follow-up; five live with disease (two with QT without surgery yet, two local recurrences, and one metastasis), and four live free of disease. In the stage IV: five died, two live with disease (1 local recurrence and one metastasis), five live free of disease, and one did not maintain the follow-up. In the stage IV-S, the three patients live free of disease. The method of Kaplan-Meier at 5 years shows a mean of 49 months and a median of 60 months.

Conclusions. 1. Of all the parameters studied, we consider the ones with biggest prognostic efficacy are, the age, the stage INSS, the histology Shimada and the N-myc amplification. 2. The total resection of the tumor keeps being essential for a more favourable prognostic.

KEY WORDS: Neuroblastoma; Biologic markers; Prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es uno de los tumores más enigmáticos por su variada localización, distintos grados de diferenciación histológica y sus características evolutivas diversas.

Su comportamiento abarca un amplio espectro desde la regresión espontánea, pasando por la diferenciación benigna hasta la más extrema malignidad observada en niños mayores con enfermedad diseminada⁽¹⁾. La habilidad para distinguir cuál será el pronóstico de los pacientes basándose en los hallazgos clínicos y biológicos puede permitir establecer futuras estrategias en el tratamiento médico y quirúrgico. El tratamiento del neuroblastoma consiste fundamentalmente en

quimioterapia y cirugía, y a pesar de algunos avances, este tipo de tumor sigue siendo un desafío quirúrgico.

Con el objeto de evaluar el impacto de nuestra terapia en este tipo de tumores pediátricos, valorar la influencia de distintos factores en la evolución, así como conocer el valor pronóstico de estos factores en los pacientes afectados de neuroblastoma, revisamos nuestra casuística.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron se han registrado 40 pacientes diagnosticados de neuroblastoma entre 1993 y 1997. De ellos se han estudiado 32 pacientes consecutivos afectados de neuroblastoma abdominal. Distintos parámetros como la edad al diagnóstico, marcadores tumorales como los niveles de ferritina en suero (> 142 ng/mL), lactato deshidrogenasa (> 1.500 U/l), enolasa específica (> 100 ng/mL), así como anomalías cromosómicas como la delección del brazo corto del cromosoma 1, la ploidía cromosómica, la amplificación del N-myc, fueron estudiados y relacionados con el tipo de histología según Shimada y Joshi y con el estadio según el International Neuroblastoma Staging System (INSS) para conocer el pronóstico.

El diagnóstico se estableció en todos los casos mediante ecografía, radiografía, TAC, RMN, gammagrafía MIBG (metayodobencilguanidina). Se determinó el estado de la médula ósea, así como los niveles de catecolaminas.

Los pacientes fueron tratados con quimioterapia y cirugía, y en 6 casos con trasplante de médula ósea como tratamiento de consolidación. Estos pacientes forman parte del protocolo multicéntrico N-II-92 para el diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma que estudia la aplicabilidad del INSS, factores pronósticos séricos y en tejido tumoral, edad, estadio y amplificación del N-myc, y que, junto con otros 26 hospitales, se inició en junio de 1992.

RESULTADOS

Las edades al diagnóstico varían entre 5 días y 10 años, con una media de 29 meses de edad. Doce pacientes eran menores de 1 año (37,5% de la muestra) y sólo 2 eran mayores de 5 años. Las edades al diagnóstico tenían una media de 10 meses en el estadio I, 10 años en el estadio IIA y 2 años en el estadio IIB; 3 meses en el estadio IV-S, frente a 25 meses en estadio III y 35 meses en estadio IV. De nuestros pacientes, 26 eran niñas (81%) y 6 eran niños (18,75%).

Los resultados del análisis de nuestros pacientes según el INSS⁽²⁾ (Tabla I), son:

| | | |
|-----|-----|---|
| I | 2p | 6,29% |
| II | 3p | 9,37% (2 en estadio IIA y 1 en estadio IIB) |
| III | 11p | 34,37% |

Tabla I International Neuroblastoma Staging System (INSS)

- **Estadio I:** Tumor localizado limitado al área de origen; excisión macroscópica completa, con o sin enfermedad microscópica residual; ganglios linfáticos ipsilaterales y contralaterales negativos microscópicamente.
- **Estadio IIA:** Tumor unilateral, exéresis incompleta, ganglios negativos.
- **Estadio IIB:** Tumor unilateral con exéresis completa o incompleta, ganglios ipsilaterales positivos, ganglios contralaterales negativos.
- **Estadio III:** Tumor que infiltra la línea media, o tumor unilateral con ganglios contralaterales positivos, o tumor bilateral con afectación ganglionar bilateral.
- **Estadio IV:** Diseminación del tumor a ganglios a distancia, hueso, médula ósea, hígado y/o otros órganos.
- **Estadio IV-S:** Tumor primario localizado con diseminación limitada al hígado, piel y/o médula ósea.

| | | |
|------|-----|-------|
| IV | 13p | 40% |
| IV-S | 3p | 9,37% |

Si consideramos sólo los menores de 1 año de edad:

| | | |
|------|---|------|
| I | 1 | 50% |
| II | 1 | 33% |
| III | 4 | 36% |
| IV | 3 | 23% |
| IV-S | 3 | 100% |

Todos los estadios IV-S son menores de 1 año al diagnóstico.

El síntoma más frecuente al diagnóstico fue el hallazgo de una masa abdominal palpable en el 60% de los casos. En uno de nuestros pacientes, tras sufrir un traumatismo abdominal en un accidente de tráfico. Dos pacientes presentaron hipertensión arterial que requirió tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina. Tres pacientes presentaron alteraciones de la marcha por síndrome de compresión medular.

Todos los pacientes presentaban un peso y talla dentro de los percentiles normales para su edad y sexo, excepto en un caso de marcada desnutrición al diagnóstico. Un caso debutó con clínica de invaginación intestinal que requirió intervención quirúrgica. Uno de los pacientes fue diagnosticado a raíz de los controles ecográficos de una hidronefrosis detectada prenatalmente.

Dos pacientes presentaron los tumores en estadio I (INSS) y tres en estadio II; en todos ellos se practicó resección total y viven libres de enfermedad.

Estadio I: 2 casos.

1. Niña de un mes de edad, a la que se le detectó una ma-

sa suprarrenal derecha prenatalmente. Al nacer presentó niveles de ferritina altos (270 ng/mL), con enolasa neuronal específica y LDH normales. Se practicó la exéresis total de la tumoración. El estudio del N-myc: no amplificación. Histología de Shimada favorable, y presentando una evolución hasta el momento de la revisión favorable.

2. Niña de 20 meses, diagnosticada de masa abdominal con calcificaciones y áreas de necrosis en la glándula suprarrenal izquierda. Los marcadores ferritina y enolasa fueron normales. N-myc: no amplificado. Presentaba la deleción 1p+ y ploidía 1,31. El estudio anatomopatológico tras la exéresis quirúrgica del tumor suprarrenal fue de ganglioneuroblastoma.

En ambas pacientes se practicó resección total y viven libres de enfermedad.

Estadío II: 3 casos.

Los tres pacientes fueron intervenidos practicándose la exéresis completa del tumor. Uno de ellos presentaba una masa paravertebral cuya exéresis requirió disección exhaustiva de la vena cava, el uréter y la arteria ilíaca derecha. En el postoperatorio inmediato desarrolló como complicación un absceso de psoas. Los tres pacientes han seguido tratamiento con quimioterapia (seis tandas de vincristina, ciclofosfamida y adriamicina). Dos eran ganglioneuroblastomas y uno neuroblastoma indiferenciado. Los marcadores ferritina y enolasa fueron normales y no había amplificación N-myc. Los tres pacientes están libres de enfermedad hasta el momento.

Estadío III: 11 casos.

De 11 pacientes, 5 viven con enfermedad (2 en quimioterapia sin cirugía todavía, 2 recaídas locales y 1 metástasis), 4 están libres de enfermedad y 2 se han seguido en otro centro.

Neuroblastoma activo: 5 casos.

1. Una lactante con una masa retroperitoneal calcificada que englobaba aorta, tronco celíaco y vasos renales izquierdos. El aspirado medular fue normal. Ferritina y enolasa: normales. Se le practicó una biopsia quirúrgica diagnóstica. El estudio de N-myc: 8 copias; DNA index: 1,18. Ha recibido quimioterapia (6 tandas de vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y 2 tandas de carboplatino, VP16), tras lo cual se ha reducido la masa quedando tan sólo algunos ganglios mesentéricos calcificados.

2. Se diagnosticó a los 5 días de vida de una masa suprarrenal izquierda, en íntimo contacto con tronco celíaco. El AMO (aspirado de médula ósea) es negativo. Ha respondido a la quimioterapia con reducción casi total de la masa. Ferritina, enolasa y LDH son normales.

Estos dos pacientes han respondido bien a la quimioterapia y no han recibido cirugía hasta el momento.

3. Paciente diagnosticado de neuroblastoma adrenal que engloba riñón y vena cava inferior; respondió parcialmente a la quimioterapia con dos ciclos de dCECaT (desferroxa-

mina, ciclofosfamida, etopósido, cisplatino, adriamicina). Se intervino practicándose extracción en bloque de un tumor adrenorrenal derecho que englobaba VCI, consiguiendo una disección de la misma a través del plano de la adventicia. El estudio anatomopatológico era de ganglioneuroblastoma intermedio con adenopatía de hilio hepático infiltrada. Los marcadores NSE 381 (> 100 ng/mL), LDH 3.551 (> 1.500 U/L), ferritina 1.300 (> 142 ng/mL), N-myc > 100 copias. Histología: estroma pobre, indiferenciado, MKI > 200. La evolución ha sido favorable, con recidiva local de una tumoración paravertebral izquierda que engloba grandes vasos.

4. Paciente que ha presentado recidiva local, fue intervenido de una gran masa con nefrectomía izquierda y exéresis de adenopatías paraórticas y mesentéricas. En el postoperatorio inmediato sufrió un paro cardiorrespiratorio del que se recuperó. El estudio anatomopatológico: ganglioneuroblastoma. Con niveles de ferritina 429 (> 142 ng/mL) y N-myc amplificado (> 10 copias). A los dos meses presenta dolor lumbar confirmándose mediante TAC la recidiva tumoral paravertebral.

Ambos pacientes con factores pronósticos desfavorables han recidivado localmente a pesar de una cirugía agresiva.

5. Esta paciente permanece con enfermedad metastásica tras recibir quimioterapia y cirugía con resección incompleta del tumor. Ha recibido MIBG terapéutica (350 mCi), quimioterapia y radioterapia sobre cadenas ganglionares bilaterales y sobre restos paravertebrales. Actualmente presenta recidiva retroperitoneal y metástasis pulmonares. Los marcadores son: ferritina 1.008 (> 142), LDH 1.831 (> 1.500), enolasa normal, AMO normal, N-myc no amplificado. Histología: pobre en estroma (Shimada).

Estadío III libres de enfermedad: 4 casos.

1. Neuroblastoma indiferenciado, tras recibir quimioterapia evolucionó madurando a ganglioneuroblastoma calcificado, aunque tenía niveles elevados de ferritina (315); tras la resección total está en remisión.

2. Con metástasis al diagnóstico, AMO+, ferritina 447; con histología desfavorable ha recibido quimioterapia tras la resección total y trasplante de médula ósea.

3 y 4. Con factores favorables y N-myc no amplificado; tras quimioterapia y cirugía están libres de enfermedad.

Los cuatro pacientes a los que se les practicó resección total con técnica de adventicia, tras quimioterapia, evolucionan libres de enfermedad hasta el momento. Uno de ellos que presentaba metástasis óseas al diagnóstico y con histología de Shimada desfavorable ha recibido trasplante de médula ósea (TMO).

Ninguno presentaba amplificación del N-myc. Uno de ellos, tras quimioterapia, evolucionó de neuroblastoma indiferenciado a ganglioneuroma calcificado.

Estadío IV: 13 casos.

Los pacientes con estadio IV son 13; de éstos, 5 fallecie-

ron, 2 viven con enfermedad y 5 están libres de neuroblastoma, y otro se trasladó a otro centro.

Estadío IV (fallecidos): 5 casos.

1. Uno de ellos recibió cirugía y quimioterapia con remisión parcial; la médula estaba infiltrada (AMO+) y tenía metástasis. A pesar de realizarse un trasplante de médula ósea y tratamiento con MIBG 123, falleció al año y medio. Los niveles fueron: NSE 137, ADN 0,89, N-myc 64 copias e histología pobremente diferenciado. Lo definían como neuroblastoma de mal pronóstico.

2. Paciente con metástasis al diagnóstico, en el que la quimioterapia no fue efectiva y la cirugía no pudo ser completa, falleciendo finalmente.

3. Paciente que debutó con un trastorno de la marcha por compresión medular; no respondió a la quimioterapia, requirió laminectomía y falleció.

4 y 5. En ambos casos la cirugía no pudo ser completa y la respuesta a la quimioterapia no consiguió variar la evolución natural de la enfermedad. Los factores biológicos y marcadores tumorales eran desfavorables.

Estadío IV (con enfermedad): 2 casos.

1. Niño de 5 años con una masa suprarrenal calcificada, con metástasis óseas al diagnóstico. Ferritina 473, LDH 1.471, enolasa 100, ADN index 1, N-myc no amplificado, Del 1p+, AMO+. Recibió quimioterapia y cirugía. Se practicó exéresis total. El estudio anatomopatológico indicaba signos de maduración y diferenciación celular con fenómenos regresivos. Sigue quimioterapia con evolución de metástasis óseas, con ferritina aumentada (3.964; > 142 ng/mL).

2. Paciente que al diagnóstico tenía metástasis óseas y AMO+. Siguió quimioterapia post-biopsia quirúrgica seguida de radioterapia. El N-myc no amplificado, LDH 1.303, ferritina 200.

Ambos pacientes tenían metástasis óseas y AMO+ al diagnóstico. Su N-myc no amplificado, marcadores LDH y ferritina aumentados. Uno de ellos presenta delección 1p+. Ambos tienen metástasis óseas y tumor local.

Estadío IV (libres de enfermedad): 5 casos.

1. Uno de ellos fue un ganglioneuroblastoma que recibió quimioterapia y cirugía de un tumor grande que englobaba adenopatías localizadas desde la pelvis, bifurcación cresta ilíaca, hasta diafragma, englobando arteria y vena renal izquierda. Adosado a vena cava inferior y aorta. Se practicó la exéresis total mediante disección de la masa tumoral según técnica de la adventicia. En el postoperatorio inmediato presentó hipertensión arterial causada por trombosis de la arteria renal izquierda que requirió nefrectomía. Recibió quimioterapia postoperatoria y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TMO) a los 6 meses de la cirugía. Actualmente está en remisión completa.

2. Ganglioneuroblastoma que recibió quimioterapia y ci-

rugía de un tumor que englobaba psoas y cuadro lumbar. Ha seguido quimioterapia junto a TMO. Actualmente está en remisión completa. Ferritina 764, LDH 1.281, AMO+, metástasis óseas al diagnóstico, N-myc no amplificado, NSE 513.

3. Tumor abdominal calcificado, que ha seguido quimioterapia, con cirugía total de un tumor que englobaba ambos uréteres y arterias y venas ilíacas. LDH 343, ferritina 64, NSE 53. El estudio anatomopatológico revelaba que se trataba de un neuroblastoma con abundante maduración a neuropilo, con signos regresivos y diversos grados de maduración. Según los criterios de Joshi: índice mitótico < 100 y < 10 mitosis/campo.

4. Recibió quimioterapia y radioterapia seguida de la exéresis total. El estudio anatomopatológico: neuroblastoma con algún área de diferenciación ganglio-fibromatosa y nódulos con necrosis y calcificación.

5. Sólo ha recibido quimioterapia seguido de TMO hasta el momento, y está en remisión completa.

Estadío IV-S: 3 pacientes.

Los tres pacientes están libres de enfermedad, siendo menores de 1 año al diagnóstico, lo que indica un buen screening. Uno de ellos presentaba metástasis hepáticas y se le practicó la adrenalectomía con resección de las metástasis hepáticas. La histología fue desfavorable y ha seguido tratamiento con quimioterapia, 4 CECAT y 2 CFM/ADR.

Los otros dos pacientes tenían AMO+. También han recibido quimioterapia y cirugía.

Los tres evolucionan libres de enfermedad.

El análisis de estos datos correspondientes a los 32 pacientes que han recibido tratamiento con cirugía, quimioterapia, radioterapia, trasplante de médula ósea y que presentan distintos marcadores biológicos, distinta histología y estadio, presentan una curva de supervivencia, probabilidad de sobrevivir y recurrencia local/progresión, Kaplan-Meier⁽³⁾ a los cinco años que muestra una media de 49 meses y una mediana de 60 meses. La probabilidad de recaída a los 60 meses es del 29,8%, quedando un 70,27% libres de enfermedad (Tablas II y III, Fig. 1) (curva de probabilidad de supervivencia método Kaplan-Meier).

Si consideramos la supervivencia por estadios, descartando tres pacientes seguidos en otro centro, de los 29 restantes, a los cinco años viven 24 (82%). Si consideramos todos los pacientes, 19 viven libres de enfermedad (65%).

El 100% de los pacientes en estadios I, II y IV-S están libres de enfermedad. Esta cifra es del 66% en el estadio III y baja al 41% en el estadio IV.

Han muerto 5 pacientes (17%) y el 41% si sólo consideramos el estadio IV.

Han recidivado tres pacientes (10%).

Han presentado metástasis el 6,8% del total.

Si consideramos los menores de 1 año de edad al diagnóstico: de 12 pacientes, 7 están libres de enfermedad, 2 pen-

Tabla II Análisis de supervivencia por tiempo

| Tiempo | Situación | Supervivencia acumulada | Error estándar | Sucesos acumulados | Nº restante |
|--------|-----------|-------------------------|----------------|--------------------|-------------|
| 1 | Muerto | 0,9730 | 0,0267 | 1 | 36 |
| 4 | Vivo | | | 1 | 35 |
| 10 | Muerto | 0,9452 | 0,0377 | 2 | 34 |
| 12 | Recidiva | | | 3 | 33 |
| 12 | Recidiva | | | 4 | 32 |
| 12 | Muerto | 0,8340 | 0,0619 | 5 | 31 |
| 12 | Recidiva | | | 6 | 30 |
| 12 | Vivo | | | 6 | 29 |
| 16 | Muerto | 0,8052 | 0,0661 | 7 | 28 |
| 16 | Vivo | | | 7 | 27 |
| 17 | Vivo | | | 7 | 26 |
| 18 | Vivo | | | 7 | 25 |
| 18 | Vivo | | | 7 | 24 |
| 19 | Vivo | | | 7 | 23 |
| 24 | Vivo | | | 7 | 22 |
| 24 | Vivo | | | 7 | 21 |
| 24 | Vivo | | | 7 | 20 |
| 24 | Vivo | | | 7 | 19 |
| 24 | Vivo | | | 7 | 18 |
| 26 | Vivo | | | 7 | 17 |
| 30 | Vivo | | | 7 | 16 |
| 36 | Vivo | | | 7 | 15 |
| 36 | Vivo | | | 7 | 14 |
| 36 | Vivo | | | 7 | 13 |
| 36 | Vivo | | | 7 | 12 |
| 36 | Vivo | | | 7 | 11 |
| 42 | Vivo | | | 7 | 10 |
| 46 | Vivo | | | 7 | 9 |
| 48 | Recidiva | 0,7158 | 0,1028 | 8 | 8 |
| 48 | Vivo | | | 8 | 7 |
| 53 | Vivo | | | 8 | 6 |
| 56 | Recidiva | 0,5965 | 0,1386 | 9 | 5 |
| 56 | Vivo | | | 9 | 4 |
| 60 | Recidiva | | | 10 | 3 |
| 60 | Recidiva | 0,2982 | 0,1644 | 11 | 2 |
| 60 | Vivo | | | 11 | 1 |
| 60 | Vivo | | | 11 | 0 |

Nº casos: 37; Censurados: 26 (70,27%); Sucesos: 11.

| | Supervivencia (tiempo) | Error estándar | 95% intervalo confianza |
|---------|------------------------|----------------|-------------------------|
| Media | 49 | 3 | (42; 56) |
| Mediana | 60 | 2 | (56; 64) |

Supervivencia media libre de enfermedad: 49 meses; mediana: 60 meses, 5 años. La probabilidad de recidiva a los 60 meses es del 30%, quedando en ese momento un 70% de los pacientes libres de enfermedad. (Hemos considerado suceso: recidiva + muerte).

dientes de quimioterapia, 1 recidivado, 1 se ha perdido el seguimiento y otro ha fallecido. Libres de enfermedad el 75%.

Si consideramos los mayores de 1 año, de 20 pacientes:

10 están libres de enfermedad, 2 recidivas, 2 metástasis, 2 no se ha completado el seguimiento, 4 han fallecido. Están libres de enfermedad el 50%.

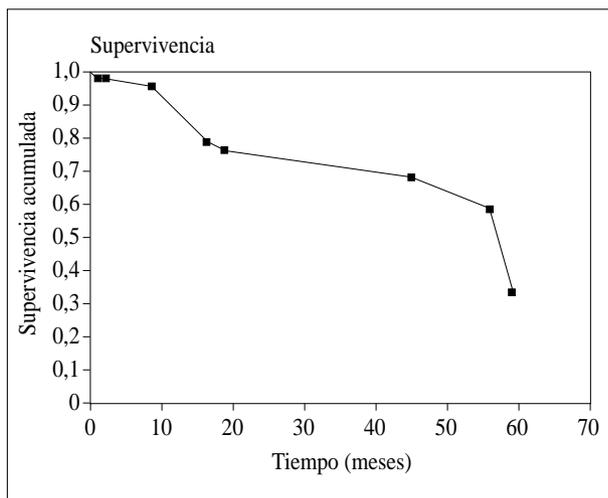


Figura 1. Curva de supervivencia. Método Kaplan-Meier.

DISCUSIÓN

El análisis de los datos recogidos en el estudio de nuestros pacientes afectados de neuroblastoma abdominal confirma la diversidad clínica, variabilidad en la respuesta al tratamiento y evolución del tumor.

¿Puede predecirse el pronóstico considerando qué factores de riesgo influyen en la evolución y, por lo tanto, adaptando el tratamiento médico y quirúrgico a esas posibilidades?

Como en otras neoplasias, el estadio de la enfermedad es el factor pronóstico más importante en el caso del neuroblastoma⁽⁴⁾. Aunque la resección del tumor asociada a una quimioterapia intensa ha conseguido un aumento de la supervivencia en los estadios avanzados, los resultados en los estadios III y IV con factores desfavorables siguen siendo desalentadores.

La experiencia en nuestro Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron refleja que de 32 pacientes, 12 son menores de un año de edad, y 20 mayores de un año. De los menores de un año de edad al diagnóstico, 7 pacientes viven libres de enfermedad (58%), y hay una supervivencia del 75%. Los resultados son semejantes a los observados en otras series⁽⁵⁾.

Si consideramos los mayores de un año de edad, viven libres de enfermedad 8 de 20 pacientes, lo que supone un 40%, con una supervivencia del 100% en estadios I, II, IV-S, 44% en estadio III y 41% en estadio IV. Viven 24 de 29 pacientes (82%), y tres se controlan en otro centro, con una supervivencia a los 5 años del 75%.

La edad media al diagnóstico es más alta en los estadios más evolucionados. Todos los estadios IV-S y el 50% de los estadios I son menores de un año de edad, y sólo dos pacientes son mayores de 5 años al diagnóstico (6%).

El estudio de los factores biológicos que actúan como marcadores tumorales: ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), enolasa, correlacionados con la evolución, tienen también in-

Tabla III Clasificación de Shimada. Establece una clasificación pronóstica basada en hallazgos histológicos, la edad del paciente, presencia o ausencia del estroma, el grado de diferenciación y el índice de mitosis (MKI: índice mitosis-cariorrexis)

| | Histología favorable | Histología desfavorable |
|---------------|---------------------------------|-------------------------|
| Estroma rico | Bien diferenciado intermedio | Nodular |
| Estroma pobre | MKI < 200/5000 | MKI < 100/5000 |
| Edad < 18 m | MKI > 100/5000 | MKI < 100/5000 |
| Edad 18-60 m | Diferenciado | Indiferenciado |
| Edad < 5 años | Ninguno | Todos |

terés pronóstico. La ferritina es un marcador de rápido crecimiento tumoral⁽⁶⁾. En nuestro estudio, el 100% de los pacientes libres de enfermedad tienen niveles inferiores a 142 ng/mL. De los casos con niveles elevados, el 45% tenía enfermedad.

La enolasa neuronal específica mayor de 100 ng/mL está presente en el 44% de los pacientes con enfermedad activa, mientras que los niveles son inferiores en el 85% de los casos libres de enfermedad.

La LDH se mantiene inferior a 1.500 U/mL en el 89% de los pacientes libres de enfermedad, la mitad de los pacientes que presentan niveles elevados tienen enfermedad.

Estos marcadores pueden considerarse útiles en el seguimiento de la actividad de la enfermedad⁽⁷⁾ y son indicadores de mal pronóstico⁽⁸⁾.

La anomalía molecular más frecuente hallada fue la delección del brazo corto del cromosoma 1, Del 1p36⁽⁹⁾, que estaba presente en todos los estadios y afectaba al 27% de los pacientes, de los cuales la mitad estaban libres de enfermedad. De los pacientes que no tenían Del 1p36, sólo el 25% tenían enfermedad. Se ha apuntado la hipótesis de que un gen supresor del neuroblastoma se localice en esa región⁽¹⁰⁾.

La existencia de dmns extracromosómicos que derivan del brazo corto del cromosoma 2 y contienen el proto-oncogén N-myc es una manifestación característica de amplificación génica de los neuroblastomas que se obtiene mediante el análisis de las muestras tomadas durante la cirugía y analizadas por Southern-blot⁽¹¹⁾. La amplificación del N-myc se halló en el 13% de los pacientes y casi exclusivamente en estadios avanzados, y se asocia con una rápida progresión y mal pronóstico⁽¹²⁾. De los pacientes con N-myc amplificado, el 60% tenían enfermedad, mientras que de los que no tenían amplificación, sólo el 19% presentaban enfermedad. Las curvas de supervivencia son significativamente diferentes para pacientes con 10 o más copias^(13, 14).

La supervivencia de estos pacientes libres de enfermedad a los 36 meses es del 75% en los casos en los que no hay amplificación del N-myc ni Del 1p36. Los pacientes que tienen amplificación del N-myc y Del 1p36 tienen una super-

Tabla IV Criterios de buen pronóstico de Joshi. Valora la presencia de calcificaciones y el bajo índice mitótico como predictivos de buen pronóstico

| | |
|-----|--|
| I | Bajo índice mitosis (BIM) y calcificación |
| II | BIM o calcificación y < 1 año de edad |
| III | Alto índice de mitosis y ausencia de calcificaciones |

vivencia del 18,75%, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

El contenido de ADN elevado, hiperploidía, se asocia a evolución favorable y bajo estadio. Shimada y cols.⁽¹⁴⁾ (Tabla IV) establecieron una clasificación pronóstica basada en los hallazgos histológicos y la edad del paciente, valorando la presencia o ausencia de estroma, el grado de diferenciación y el índice de mitosis cariorrexis o MKI. Joshi⁽¹⁵⁾ valora la presencia de calcificaciones y el bajo índice mitótico (< 10 mitosis/10 campo) como predictivos de buen pronóstico. Actualmente, tal como se acordó en Yokohama en la SIOP-1998, son los criterios de Shimada los que tienen mayor trascendencia pronóstica. En nuestros pacientes con histología favorable, el 76% estaban libres de enfermedad; mientras que si la histología era desfavorable, sólo el 34% estaban libres de enfermedad.

La edad al diagnóstico, el estadio, la ferritina y la amplificación del N-myc fueron los factores de mayor impacto en la ocurrencia de recaídas precoces.

Es difícil confrontar la experiencia quirúrgica en neuroblastomas con los factores pronósticos que puedan determinar una evolución. A pesar de una disección laboriosa, en la que se elimina la adventicia y se consigue así la exéresis de un tumor aparentemente irreseccable por afectar grandes vasos, la cirugía es controvertida, especialmente cuando los factores biológicos son desfavorables; pero hasta que no se hayan realizado estudios de grupos de riesgo contrastando los distintos parámetros y marcadores, los cirujanos deberíamos mantener esta estrategia. El desarrollo de grupos de riesgo para neuroblastoma considerando factores histopatológicos, niveles de ferritina, LDH, ploidía tumoral, número de copias de N-myc, correlacionados con la edad y el estadio, puede determinar qué grupos de pacientes pueden beneficiarse de esta terapia más agresiva.

Los avances en determinar la biología del tumor han ayudado a distinguir los niños que necesitan una terapia máxima de los que no la necesitan. Una cirugía agresiva localmente podría beneficiar los casos de control completo de la enfermedad avanzada.

¿Puede la cirugía cambiar el comportamiento biológico del tumor? Tal vez la cirugía puede entenderse como un marcador biológico más, favorable en los casos que se consigue una resección completa. Pero los pacientes que tienen factores pronósticos desfavorables, a pesar de una cirugía completa y el aparente control de la enfermedad, deben ser seguidos anualmente durante un tiempo prolongado. En nues-

tra experiencia, los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, con factores pronósticos desfavorables, a pesar de una cirugía que controlaba localmente la enfermedad, han sufrido recidivas.

La selección de grupos de riesgo para neuroblastoma mediante factores pronóstico contribuirá en el futuro inmediato a mejorar los resultados, aplicando las terapias más agresivas y un estrecho seguimiento en los pacientes con más riesgo: pacientes de más de un año de edad al diagnóstico en estadios INSS avanzados, N-myc con amplificación de más de 10 copias, Del 1p36, e histología de Shimada desfavorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo PA, Poplack DG. *Pediatric Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993; 739-767.
2. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A y cols. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988;**6**:1874.
3. Kaplan EL, Meier R. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;**53**:457-581.
4. Evans AE, D'Angio GJ y cols. Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer* 1987;**59**:1853-1859.
5. Rowe MI, O'Neill JA y cols. *Essentials of Pediatric Surgery*. Mosby, 1995; 249-259.
6. Hann HWL, Stahlhut MW y cols. Basic and acidic isoferritins in the sera of patients with neuroblastoma. *Cancer* 1988;**62**:1179.
7. Tsuchida Y, Honna T, Iwanaka T y cols. Serial determination of serum neuron-specific enolase in patients with neuroblastoma and other pediatric tumors. *J Pediatr Surg* 1987;**22**:419.
8. Quinn JJ, Altman AJ, Frantz CN. Serum lactic dehydrogenase, an indicator of tumor activity in neuroblastoma. *Cancer Res* 1980;**40**:1411-1413.
9. Fong C, White PS, Peterson K y cols. Loss of heterozygosity for chromosomes 1 to 14 defines subsets of advanced neuroblastomas. *Cancer Res* 1992;**52**:1780.
10. Brodeur GM, Fong CT. Molecular biology and genetics of human neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1989;**41**:153-174.
11. Howard M, Katzenstein MD, Cohn SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Current Opinion in Oncology* 1988;**10**:43-51.
12. Bartram CR, Berthold F. Amplification and expression of the N-myc gene in neuroblastoma. *Eur J Pediatr* 1987;**146**:162.
13. Sachiyo Suita, Yoshio Zaizen y cols. What is the benefit of aggressive chemotherapy for advanced neuroblastoma with N-myc amplification? A report from the Japanese study group for the treatment of advanced neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1994;**29**:746-750.
14. Shimada H, Chatten J y cols. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984;**73**:405.
15. Joshi VV, Path FRC. Recommendations for modification of terminology of neuroblastic tumors and prognostic significance of Shimada classification. *Cancer* 1992;**69**:2183-2196, 2197-2209.