

# Neuroblastoma

S. Barrena Delfa<sup>1</sup>, P. Rubio Aparicio<sup>2</sup>, L. Martínez Martínez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid

El neuroblastoma es el tumor maligno más frecuente en el primer año de vida, así como el tumor sólido extracranial más frecuente en la infancia. Se caracteriza por tener un comportamiento muy heterogéneo, que varía desde tumores de diagnóstico casual en la infancia con una supervivencia de más del 90%, en contradicción con aquellos que debutan con metástasis o con biología desfavorable, que presentan una baja supervivencia a pesar de tratamientos multimodales<sup>(1,2)</sup>.

## INCIDENCIA Y ETIOPATOGENIA

El neuroblastoma representa aproximadamente un 8% de todos los tumores sólidos en la infancia, y sin embargo supone un 15% de la mortalidad relacionada con tumores sólidos. La mediana de edad de presentación son los 2 años, aunque cerca de la mitad se diagnostican en el primer año de vida<sup>(3)</sup>.

Se han descrito diferentes factores ambientales y enfermedades asociadas al desarrollo del neuroblastoma. Entre otros se ha asociado al consumo de alcohol, drogas o fármacos durante el embarazo<sup>(4)</sup>. Se ha descrito que la profesión del padre, la anemia materna, la hipertensión durante el embarazo, el estrés respiratorio neonatal y el Apgar menor de 7 en el primer minuto de vida también influyen<sup>(5-8)</sup>. También ha sido descrita una relación inversa entre el riesgo de desarrollar un neuroblastoma y la duración de la lactancia materna<sup>(9)</sup>.

Por otro lado, aunque la mayoría de los casos de neuroblastoma son esporádicos, existe un 1-2% de ellos con historia familiar previa, aunque el riesgo futuro de desarrollo de la enfermedad en los hermanos de un niño con neuroblastoma es muy bajo<sup>(10)</sup>.

Además, aunque por regla general, se presenta como diagnóstico aislado, en raras ocasiones se asocia a otras neu-

rocrisopatías, como la enfermedad de Hirschsprung, el síndrome de Ondine, la enfermedad de von Recklinghausen y la hipomelanosis de Ito. También se relaciona con aquellos síndromes de sobrecrecimiento y hemihipertrofia, como el Beckwith-Wideman<sup>(11-14)</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

El neuroblastoma puede tener un comienzo muy temprano en la vida intrauterina, se han encontrado tumores suprarrenales *in situ* durante las autopsias de fetos y niños prematuros<sup>(15)</sup>. Por alguna razón el tumor regresa más tarde en la mayoría de los sobrevivientes, haciéndose clínicamente imperceptible. En otros casos, esta diferenciación benigna ocurre más tarde en la vida extrauterina dando lugar a la cura de tumores aparentemente extensos y de pronóstico sombrío. El control ecográfico prenatal condiciona un número creciente de diagnósticos prenatales de neuroblastomas, generalmente suprarrenales, muchas veces quísticos y rara vez secretantes, pudiendo dar signos y síntomas en la madre debido a la secreción de catecolaminas. La mayoría evoluciona muy favorablemente después del nacimiento<sup>(16)</sup>.

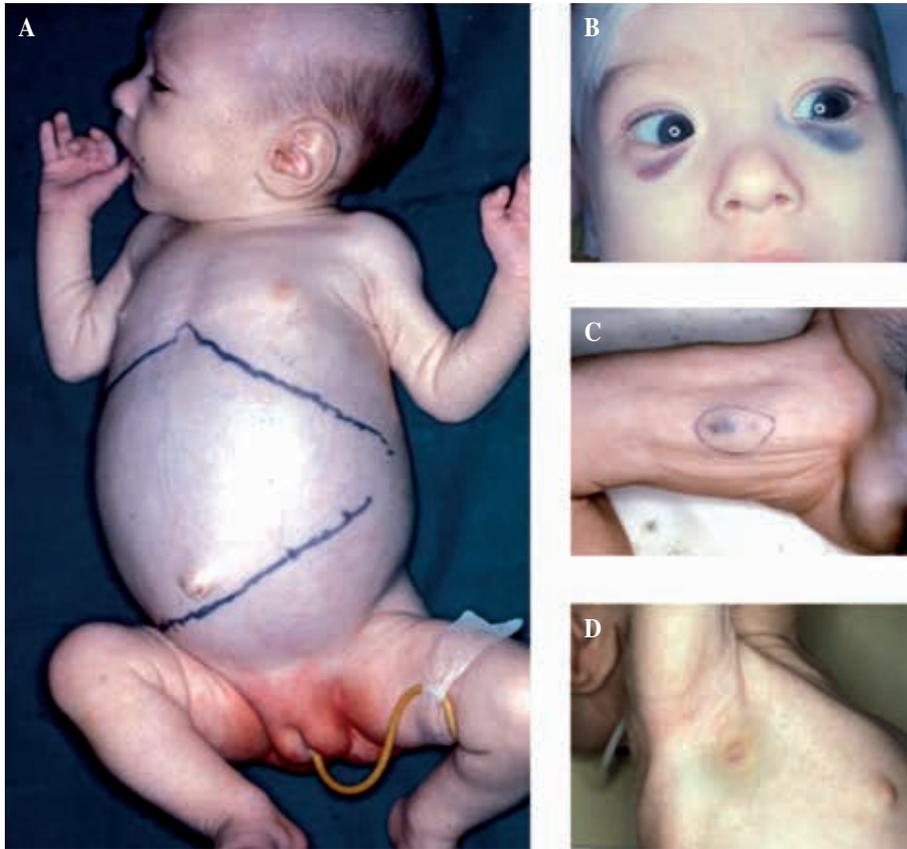
Los síntomas asociados al tumor varían en función de la edad, el origen del tumor y la presencia de metástasis. La mayoría de los NB se diagnostican en menores de un año, y un 65% se originan en la glándula suprarrenal. El segundo lugar de aparición en frecuencia es el órgano de Zuckerkandl en la pelvis, cerca de la bifurcación aórtica. Con respecto a las localizaciones extra-abdominales, la torácica y la cervical, son las más frecuentes después de la abdominal. Los síntomas, como es lógico, van a depender de la localización y el tamaño tumoral.

La presentación más típica es la de masa asintomática, aunque también puede asociarse a dolor o distensión abdominal. En los estadios 4S puede llegar a provocar distrés respiratorio importante debido a las metástasis hepáticas, lo cual puede obligar a usar medidas de descompresión abdominal. También, estos casos particulares pueden debutar con nódulos subcutáneos de coloración azulada, en tales pacientes,

**Correspondencia:** Dr. S. Barrena Delfa. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28039 Madrid  
E-mail: sbarrena@hotmail.com

Recibido: Abril 2018

Aceptado: Abril 2018



**Figura 1.** Paciente con neuroblastoma MS: A) el paciente presenta una gran hepatomegalia por metástasis hepáticas, B) “ojos de mapache” por metástasis orbitarias, C y D) metástasis cutáneas que son típicamente nódulos subcutáneos azulados o grisáceos.

el tumor primario es raramente un problema terapéutico y hoy sabemos que su extirpación no es indispensable para la curación (Fig. 1).

En otras ocasiones, cuando existe afectación ósea, puede cursar con dolor óseo o articular. Si la afectación es orbitaria, pueden aparecer hematomas que dan un aspecto característico del paciente en “ojos de mapache”.

Otra localización es la paravertebral, debido a la gran cantidad de haces nerviosos simpáticos. Su crecimiento, extra e intrarraquídeo, en “reloj de arena”, puede ocasionar compresión medular y paraplejia que obligan a considerar medidas diagnósticas y terapéuticas con urgencia, bien descompresión quirúrgica o la administración de quimioterapia o corticoides para evitar el daño medular<sup>(17)</sup>.

Los tumores torácicos permanecen frecuentemente silentes durante largos periodos de tiempo y suelen ser detectados por radiografías realizadas por otros motivos. Muy rara vez se manifiestan como un síndrome de Horner, cuando se afecta al ganglio estrellado<sup>(18)</sup>. Ocasionalmente el neuroblastoma de cualquier localización se asocia con síntomas neurológicos que incluyen ataxia y opsomoclonus (movimientos faciales y craneales extraños con “ojos bailantes”). Aunque los cuadros clínicos tumoral y neurológico pueden asociarse, evolucionan independientemente, y de hecho, aunque cure la neoplasia, hasta el 70% de los pacientes con este síndrome sufrirán secuelas neurológicas en forma de retraso en el desarrollo y dificultades de aprendizaje<sup>(19)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El primer paso es realizar una pormenorizada historia clínica y un examen físico adecuado, poniendo atención especial en el lugar donde se localiza el tumor, así como a las cadenas ganglionares circundantes.

Con respecto a las pruebas complementarias hay que realizar una analítica completa con iones y coagulación, recoger muestra para análisis de LDH, ferritina (cuyos niveles elevados se han asociado a mal pronóstico) y enolasa neuroespecífica<sup>(20)</sup>. Además, alrededor del 85% de estos tumores secretan catecolaminas y sus metabolitos pueden ser relativamente fáciles de hallar en la orina como marcadores de la presencia del tumor.

Para la evaluación de las metástasis es indispensable la punción o aspiración de la médula ósea. Con respecto a los estudios de imagen las radiografías pueden demostrar calcificaciones en la propia masa y puede alcanzar un gran volumen, distorsionando la anatomía de la región. La ultrasonografía es una ayuda inestimable para el diagnóstico y el seguimiento sin irradiación. El TAC es casi siempre necesario para precisar las relaciones anatómicas de la masa con los troncos vasculares circundantes, que a menudo se encuentran incluidos en el seno del tumor. La resonancia nuclear magnética es también un excelente procedimiento para reconstruir la anatomía regional especialmente en aquellos tumores que presentan invasión del canal medular. Debido a su actividad secretora,

el neuroblastoma capta precursores de las aminoras presoras y la meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG) marcada con isótopos ayuda a la localización y eventualmente al tratamiento del tumor, esta es la más específica y es muy sensible, pero hay un 10-20% de falsos negativos. En estos se puede usar un escáner de tecnecio-99m para evaluar lesiones osteolíticas y se han desarrollado técnicas para el uso de la tomografía de emisión de positrones combinada o no con la TAC (PET-TC) para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes<sup>(21)</sup>. Recientemente se están usando modelos de impresión 3D para aquellos casos más complejos, aunque su utilidad todavía ha de ser estudiada.

Por último, la histología y el análisis molecular son factores muy importantes para la evaluación de estos pacientes, de ahí que la toma de biopsias sea obligatoria, que puede ser mediante laparotomía o laparoscopia, pero también es posible la biopsia con aguja coaxial gruesa, siempre que se obtenga material suficiente. Asimismo es indispensable un patólogo experto en este tipo de tumores pediátricos.

## PATOLOGÍA

El neuroblastoma es un tumor maligno de células redondas azules constituido por neuroblastos. Su crecimiento es rápido y tienen frecuentemente zonas de hemorragia, necrosis y calcificación. Este es el patrón característico de las formas poco diferenciadas, pero en realidad hay un rango amplio de variación entre dichas formas y las variedades completamente maduras que llamamos ganglioneuromas. En este caso se trata de masas blanquecinogrisáceas formadas por cuerpos neuronales maduros incluidos en un estroma neurofibrilar y conectivo denso. La mezcla de componentes de ambos extremos del espectro constituye la variedad que llamamos ganglioneuroblastoma en la que se pone de manifiesto la capacidad de diferenciación desde la forma inmadura hasta la madura.

Con el fin de establecer un pronóstico se han desarrollado algunas clasificaciones según el grado de diferenciación. Shimada y su grupo propusieron hace años una clasificación teniendo en cuenta la cantidad de estroma, la diferenciación y los índices de mitosis y cariorrexis, de forma que establece dentro del neuroblastoma tres categorías: indiferenciado, pobremente diferenciado y diferenciado<sup>(22)</sup>. Hoy día se intenta relacionar estas clasificaciones anatomopatológicas con hallazgos biomoleculares con el fin de perfeccionar el pronóstico<sup>(23)</sup>.

## MARCADORES BIOLÓGICOS

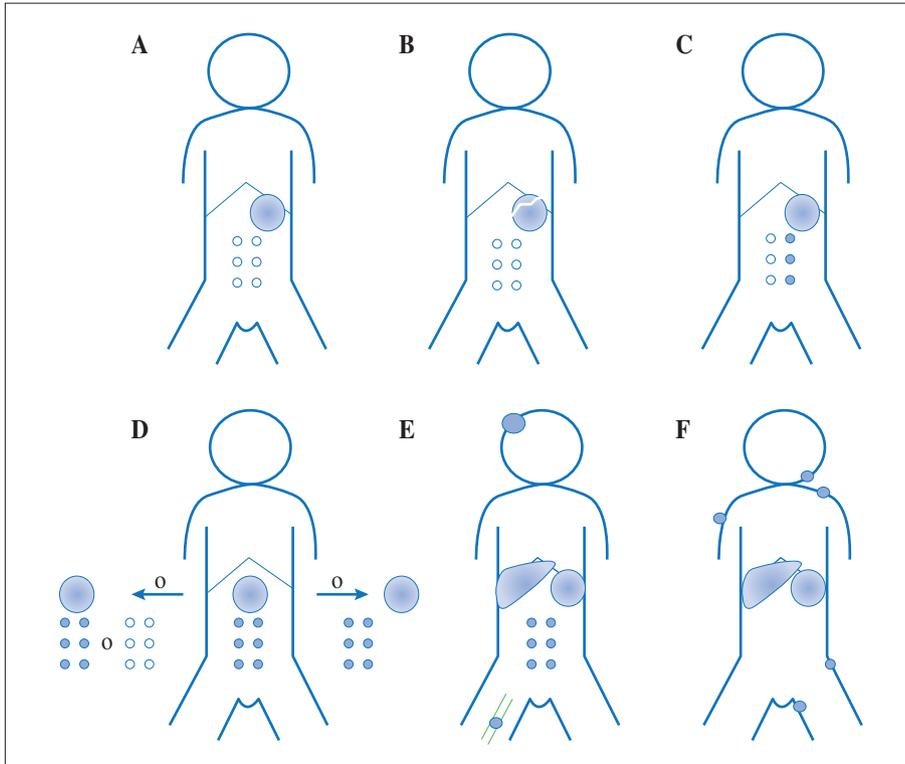
El neuroblastoma tiene marcadores que permiten un pronóstico más preciso y un tratamiento adaptado a cada caso. La clasificación de Shimada, la ploidía del ADN, las deleciones de material genético en determinados cromosomas, así como la ampliación del oncogén N-myc se han demostrado como factores pronósticos independientes, siendo la ampliación

del N-myc el factor predictivo más fiable a la hora de hablar de recidiva o aumento de la mortalidad<sup>(20, 24-27)</sup>.

- **Histología desfavorable.** Los tumores con estroma pobre y células muy indiferenciadas tienen peor pronóstico que los ricos en estroma y con células ya diferenciadas<sup>(28)</sup>.
- **Amplificación del N-myc.** La presencia de más de una copia del oncogén N-myc localizado en el brazo largo del cromosoma 2 determina el comportamiento agresivo del tumor y se asocia significativamente con mal pronóstico, independientemente de la edad, localización y características clínicas del tumor<sup>(29,30)</sup>. Esto es así en aproximadamente un 30% de los neuroblastomas, y está con mayor frecuencia en los casos de enfermedad avanzada (un 40-45%). En el caso de estar amplificado se suele observar una progresión rápida de la enfermedad, así como una alta mortalidad independientemente del tratamiento recibido.
- **Ploidía.** En contraste con algunos otros tumores malignos del adulto, el neuroblastoma tiene mejor pronóstico cuando es hiperdiploide y peor cuando es euploide<sup>(26)</sup>.
- **Otras alteraciones citogenéticas.** Existen numerosas alteraciones en el número de cromosomas. La deleción del cromosoma 1p se observa en un 30-50% de los neuroblastomas y es constante en aquellos que tienen ampliación del N-myc y en los tumores diploides<sup>(31)</sup>. La ganancia del cromosoma 17q es la más frecuente en el neuroblastoma, se trata de un gen inhibidor de la apoptosis celular, y su expresión se correlaciona de forma negativa con el pronóstico de la enfermedad, así como con tumores N-myc positivos y deleciones del 1p, por tanto se suele relacionar con peor pronóstico<sup>(32)</sup>. Se han descrito otras alteraciones genéticas como la deleción del 14q y el 11q, esta última es de tanta importancia pronóstica que actualmente se usa como criterio de estratificación de riesgo en los pacientes con neuroblastoma<sup>(23)</sup>.
- **Ferritina y láctico-deshidrogenasa (LDH).** Aunque no son específicos, estos marcadores del neuroblastoma están aumentados en el suero en la enfermedad avanzada y se han correlacionado habitualmente con peor pronóstico<sup>(33)</sup>, aunque se descarta en principio su valor aislado<sup>(34)</sup>.
- **Otros marcadores.** La enolasa neuroespecífica está aumentada en los tumores extensos aunque es inespecífica. Otros factores que se están estudiando son los ligandos para los receptores de tirosín-kinasa (Trk-A, Trk-B y Trk-C). La expresión aumentada de Trk-A ha sido asociada con neuroblastomas de buen pronóstico, mientras que la expresión de Trk-B con un peor pronóstico<sup>(35)</sup>.

## ESTADIAJE Y GRUPOS DE RIESGO

La necesidad de aplicar uniformemente los protocolos terapéuticos ha obligado a desarrollar criterios comunes de clasificación o estadiaje. Durante muchos años los propuestos por Evans<sup>(36)</sup> fueron usados con buen resultado. Estos criterios distinguían 5 grados o estadios. Estadio I: masas localizadas



**Figura 2.** INSS (International Neuroblastoma Staging System): A) Estadio I: resección completa de tumor localizado con ganglios negativos. B) Estadio 2A: resección incompleta de tumor localizado con ganglios negativos. C) Estadio 2B: tumor unilateral con resección completa o incompleta con ganglios linfáticos afectados del mismo lado del tumor. D) Estadio 3: tumor que atraviesa la línea media con afectación o no de ganglios linfáticos; o tumor que no atraviesa la línea media con afectación de ganglios contralaterales o tumor en línea media con afectación linfática bilateral. E) Estadio 4: tumor metastático a diferentes órganos, a ganglios linfáticos o médula ósea. F) Estadio 4S: tumor metastático pero en menores de 1 año metastásis limitadas al hígado, piel y/o médula ósea. (Modificado de Neuroblastoma E. Christison-Lagay. Chapter 14. The Surgery of Childhood Tumors. 3rd edition 231-256.)

a un lado de la línea media; estadio II: extensión regional a un solo lado de la línea media; estadio III: tumor bilateral o extensión más allá de la línea media y estadio IV: enfermedad metastásica. De este último grupo se separó el estadio IVs, ya que los menores de 12 meses con grados I o II, pero con metástasis en el hígado, la médula ósea o la piel, tenían un pronóstico particularmente bueno.

Algunos años más tarde, con el intento de estandarizar los diferentes factores de riesgo considerados por los distintos grupos oncológicos, se perfeccionó transformándola en el sistema de estadije internacional de neuroblastoma (INSS) que tiene en cuenta la reseabilidad del tumor primario y que no podía ser, por lo tanto, más que posquirúrgico<sup>(37,38)</sup>. Esta clasificación mantenía cinco grupos y la excepción para el grupo IVs, pero cambiaba algo las definiciones de los demás estadios. El estadio I implicaba enfermedad localizada completamente reseable, el estadio II se refería a tumores extendidos localmente pero reseable (con dos formas, a y b, según el grado de afectación linfática). El estadio III correspondía a los tumores bilaterales o que se encuentran en la línea media e irreseables y el estadio IV sería un tumor metastático diferente del estadio IVs. Este sistema de clasificación fue muy útil para diseñar protocolos terapéuticos y permitió la comparación de los resultados de estos entre los diferentes grupos<sup>(38)</sup>. Sin embargo tenía dos grandes problemas: por un lado el incluir a los pacientes en un estadio u otro dependía del cirujano y de su habilidad en la reseabilidad o no de la lesión, siendo por tanto un sistema de estadije subjetivo (Fig. 2).

Por estos motivos y para además intentar añadir los nuevos factores genéticos de riesgo asociados al neuroblastoma, se de-

finió el nuevo sistema de estadije del neuroblastoma en grupos de riesgo (INRGSS o *International Neuroblastoma Risk Group Staging System*)<sup>(39,40)</sup>. Analizaron hasta 13 factores pronósticos, siendo los más importantes a tener en cuenta el estadije INSS, la edad, la histología y diferenciación del tumor, la amplificación del N-myc, el cromosoma 11q y la ploidía (Tabla I).

Su principal ventaja radica en que el paciente se incluye en un determinado grupo de riesgo antes del inicio del tratamiento y siempre bajo criterios objetivos. Establece cuatro estadios: L1 y L2 para la enfermedad locoregional con o sin factores de riesgo radiológicos, respectivamente, M para la enfermedad diseminada al diagnóstico y MS para el neuroblastoma diseminado con metástasis a piel, hígado o médula ósea sin afectación ósea cortical en niños menores de 18 meses con tumores primarios L1 o L2. Los factores de riesgo radiológicos que diferencian los estadios L1 y L2 están muy bien definidos y describen la afectación o no por el tumor de estructuras vitales, básicamente vía aérea o vasos sanguíneos<sup>(34)</sup> (Tabla II).

La clasificación de los pacientes con neuroblastoma en grupos de riesgo ha demostrado tener gran utilidad ya que permite planificar el mejor tratamiento, evitando terapias innecesarias para el niño. La clasificación de riesgo se realiza basándose en el estadio INRGSS, la edad, la amplificación del N-myc, la clasificación histológica del tumor según Shimada, la ploidía así como el análisis del cromosoma 1p y 11q (Tabla III). Con esto se puede realizar una división en función de los resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en aquellos de riesgo muy bajo (SLE > 85% a 5 años), bajo riesgo (entre el 75-85% de SLE en 5 años), riesgo intermedio (entre el 50-75% de SLE).

**Tabla I. Clasificación INRGSS (Cohn SL. JCO 2008).**

Estadio INRG	Edad (meses)	Histología	Diferenciación	NMYC	11q-	Ploidía	Grupo de riesgo	
L1/L2		GN en maduración GNB entremezclado					A Muy bajo	
L1		Cualquiera excepto GN en maduración y GNB entremezclado		NA			B Muy bajo	
				A			K Alto	
L2	< 18	Cualquiera excepto GN en maduración y GNB entremezclado		NA	No		D Bajo	
					Sí		G Intermedio	
	≥ 18		GNB nodular; neuroblastoma	En diferenciación	NA	No		E Bajo
				Pobrementemente diferenciado/indiferenciado	NA	Sí		H Intermedio
M	< 18			NA		> 2n	F Bajo	
	< 12			NA		2n	I Intermedio	
	12-18			NA		2n	J Intermedio	
	< 18			A			O Alto	
	≥ 18						P Alto	
Ms	< 18			NA	No		C Muy bajo	
				A	Sí		Q Alto	
							R Alto	

*Supervivencia libre de eventos (a 5 años del diagnóstico) por grupo: muy bajo: > 85%; bajo: 75-85%; intermedio: 50-75%; alto: < 50%.  
INRG: International Neuroblastoma Risk Group; INRGSS: INRG Staging System; GN: ganglioneuroma; GNB: ganglioneuroblastoma; NA: no amplificado; A: amplificado; > 2n: hiperdiploide; 2n: diploide.*

**Tabla II. Lista de factores de riesgo definidos por imagen (Monclair T. JCO 2009).**

<p><b>Extensión tumoral ipsilateral a dos compartimentos corporales</b> (cervical-torácico; torácico-abdominal; abdómino-pélvico)</p> <p><b>Cervical</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Engloba la carótida/arteria vertebral/vena yugular interna</li> <li>Extensión a la base del cráneo</li> <li>Compresión traqueal</li> </ul> <p><b>Unión cervicotorácica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Engloba las raíces del plexo braquial</li> <li>Engloba los vasos subclavios/arteria vertebral/carótida</li> </ul> <p><b>Tórax</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Engloba la aorta o sus ramas principales</li> <li>Comprime la tráquea o los bronquios principales</li> <li>En mediastino inferior, infiltra la unión costovertebral entre D9 y D12</li> </ul>	<p><b>Toracoabdominal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Engloba la aorta o la vena cava</li> </ul> <p><b>Abdomen/pelvis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltra la porta y/o el ligamento hepatoduodenal</li> <li>Engloba el origen del tronco celiaco y/o mesentérica superior</li> <li>Engloba las ramas de la arteria mesentérica superior en su raíz</li> <li>Invade uno o ambos pedículos renales</li> <li>Engloba la aorta o la vena cava</li> <li>Engloba los vasos ilíacos</li> <li>Pélvico, cruza el orificio ciático</li> </ul> <p><b>Extensión intraespinal independientemente de la localización</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Invade más de 1/3 del canal espinal en el plano axial</li> <li>Borra los espacios leptomeníngeos perimedulares</li> <li>La señal de la médula espinal es anormal</li> </ul> <p><b>Infiltración de órganos y estructuras adyacentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pericardio, diafragma, riñón, hígado, bloque duodenopancreático, mesenterio</li> </ul>
--	---

*Nota: Situaciones que deben tenerse en cuenta pero no son IDRF: tumor primario multifocal, derrame pleural (maligno o no), ascitis (maligna o no).*

## TRATAMIENTO

En general se puede decir que el ganglioneuroma se cura con la extirpación quirúrgica y el neuroblastoma localizado puede curar también sin quimioterapia. Por otra parte, tumores irreseccables inicialmente tanto si son localizados como si tienen enfermedad metastásica, requieren quimioterapia energética y a veces radioterapia y trasplante de médula ósea,

además de la cirugía<sup>(41,42)</sup>. Las recomendaciones actuales para el tratamiento pueden ser resumidas de la forma siguiente:

### Riesgo bajo

En el caso de los estadios L1, al no tener factores de riesgo pueden ser extirpados quirúrgicamente como único tratamiento. Aunque recientemente se aboga más por un manejo no quirúrgico, mediante observación (*wait and see*),

**Tabla III. Parámetros actuales y futuros de clasificación de riesgo en neuroblastoma (Bagatell R. Curr Opin Pediatr 2016).**

<i>INRGSS</i>	<i>INRGSS II</i>
Estadio INRG	Número de copias de ADN tumoral
Edad	Perfil de expresión de ARN
Histología	Perfiles “ómicos”
Diferenciación	Marcadores moleculares pronósticos
Amplificación de NMYC	Marcadores predictivos específicos susceptibles de terapia dirigida
Aberraciones de 11q	Genotipo germinal
Ploidía	Respuesta precoz a terapia

*INRGSS: International Neuroblastoma Risk Group Staging System.*

siendo una buena alternativa ya que muchos de estos tumores terminan desapareciendo<sup>(43)</sup>. Los niños candidatos a este tipo de tratamiento que son lactantes menores de 3 meses de edad con lesiones adrenales menores de 5 cm de diámetro. Los pacientes subsidiarios de intervención quirúrgica son aquellos en los que no ha desaparecido la lesión a los 12 meses de edad o en aquellos en los que se demuestre el aumento del volumen tumoral.

Solo en el caso de que tras la extirpación se detectara amplificación del N-myc, el tratamiento se tendría que suplementar con quimioterapia y radioterapia de consolidación.

En el resto de los bajo riesgo, los menores de 18 meses con enfermedad localizada pero con factores de riesgo positivos (L2), o aquellos que presentan metástasis limitadas al hígado, médula ósea y/o piel (Ms), tienen un pronóstico muy favorable, con supervivencias mayores del 90%, solo con tratamiento quirúrgico. Las indicaciones de quimioterapia se limitan a la presencia de rasgos biológicos adversos (perfil SCA, *Segmental Chromosomal Aberrations*) o aquellos que tengan síntomas amenazantes para la vida que hagan imprescindible una reducción rápida de la masa tumoral.

### Riesgo intermedio

En el caso de los estadios L1 extirpados completamente pero con amplificación del N-myc, estadios L1 en niños mayores de 18 meses y lactantes de hasta 12 meses de edad con estadio M, son considerados de riesgo intermedio por lo que precisan quimioterapia neoadyuvante y en algunos casos con radioterapia y ácido retinoico (13cis RA).

Uno de los pilares fundamentales de tratamiento es el tratamiento quirúrgico, tanto desde el punto de vista terapéutico como diagnóstico. En aquellos considerados irreseccables la quimioterapia puede reducir la morbilidad asociada a la intervención. El primer paso es la obtención de una muestra para el diagnóstico. Es adecuado aprovechar el procedimiento para canalizar un acceso vascular para el tratamiento quimioterápico. Tras el tratamiento neoadyuvante, el objetivo es la extirpación quirúrgica completa, preservando la función de los órganos afectados. En ocasiones, la resección no pue-

de ser completa, lo que obliga a dejar enfermedad residual. El abordaje quirúrgico va a depender de la localización del tumor primario, pudiendo usarse abordajes subcostales, así como otros que afectan a las cavidades torácica y abdominal, mediante una toracofrenolaparotomía. Este último se usa en nuestro centro para aquellos tumores que engloban grandes vasos, o en aquellos en los que se ha de tener control vascular aórtico. En los tumores pélvicos aconsejamos una laparotomía media para un buen control vascular. La cirugía mínimamente invasiva se está utilizando también en aquellos tumores pequeños, localizados y en los que los IDRF son negativos.

El papel de la cirugía en los pacientes de riesgo bajo e intermedio está en continua evaluación, ya que sus resultados van a depender de las características biológicas del tumor.

### Riesgo alto

Los pacientes con amplificación del N-myc y los estadios M mayores de 12 meses comprenden un grupo desfavorable con una alta tasa de recaídas y mortalidad. El tratamiento se compone de tres fases: inducción de remisión, que conlleva una quimioterapia de alta intensidad y cirugía, la cual reciben todos los pacientes en este grupo; la consolidación, que consiste en el trasplante hematopoyético de progenitores autólogo ATPH y radioterapia; y, por último, el mantenimiento, que se compone de inmunoterapia y 13cisRA, este se reserva a los mayores de 18 meses y a aquellos entre los 12 y 18 meses que tienen alteraciones cromosómicas o amplificado el N-myc. Como ya se ha mencionado, existe una excepción, los pacientes L1 con N-myc amplificado no reciben tratamiento de riesgo alto, sino de riesgo intermedio.

A pesar de la intensidad, duración y toxicidad de este tratamiento, la supervivencia libre de enfermedad a tres años del diagnóstico de un neuroblastoma de riesgo alto se sitúa en el 63%. Sin embargo existe un dato esperanzador, debido a que en los pacientes que han podido recibir todo el tratamiento sin reducción de dosis por toxicidad, la supervivencia libre de evento a los 3 años sube hasta el 77%.

El papel de la intervención quirúrgica en los neuroblastomas de alto riesgo es controvertido, sobre todo en los clásicamente conocidos como estadios 4, debido a que se han visto diferentes resultados con resecciones agresivas, sin que se pueda demostrar una clara disminución de la recaída local o a distancia. Existen más estudios que van a favor de la cirugía radical, como los publicados por el Dr. La Quaglia, que han demostrado que ha mejorado la supervivencia global, así como una disminución de la recurrencia local; sin embargo, otros autores no han obtenido los mismos resultados<sup>(44)</sup>. Actualmente los grupos multinacionales recomiendan la resección completa para los mayores de 1 año, para disminuir así la probabilidad de recaída<sup>(45)</sup>.

### Nuevas terapias en el neuroblastoma

Cada vez existen más evidencias de nuevas terapias eficaces en el neuroblastoma, se puede decir que la radioterapia dirigida con <sup>131</sup>I-MIBG es una opción eficaz sobre la que hay

amplia experiencia; por otro lado, las moléculas pequeñas inhibitoras también se están postulando como alternativas para las terapias dirigidas. La inmunoterapia es otro de los caminos de mayor estudio para el tratamiento de neuroblastomas, tanto los anticuerpos monoclonales, como las terapias con linfocitos NK dirigidos.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA DEL NEUROBLASTOMA

El papel del cirujano en el neuroblastoma tiene dos objetivos, diagnóstico y terapéutico. Con respecto a este último, el objetivo principal es la resección completa del tumor primario, siendo relativamente sencilla en los casos localizados, pero en ocasiones es difícil realizarla sin dejar residuo tumoral ya que el tumor puede rodear los grandes vasos o estructuras próximas. A veces es necesaria la resección parcial del tumor, o incluso la disección a través del tumor, para lograr visualizar las estructuras nobles que engloba, y así no dañarlas, consiguiendo resecciones lo más completas posibles. La colocación de clips de titanio en la zona del tumor, para hemostasia y linfostasia, aporta beneficios para marcar el área a tratar en el caso de necesitar tratamiento con radioterapia posterior<sup>(46)</sup>.

### Biopsia inicial

La biopsia inicial del tumor es muy importante para establecer la agresividad del mismo, tal como ya se ha expuesto en apartados anteriores. El cirujano ha de obtener al menos 1 cc de tumor viable para preservar la arquitectura tumoral. Puede ser abierta o por laparoscopia, también se puede optar por la biopsia por punción con aguja coaxial gruesa bajo guía ecográfica en los casos en los que el tumor sea accesible desde fuera, siempre aplicando los mismos criterios de obtención, de ahí que sean necesarias varias punciones, recomendándose un mínimo de cuatro.

### Tumores cervicales y cervicotorácicos

En el caso de que se presente una lesión cervical, hay que descartar en primer lugar que no presente extensión hacia el tórax. Aquellos cervicales puros suelen tener una histología más favorable. No hay que olvidar que hay que revisar los ganglios yúgulo-digástricos y extirparlos en caso de apariencia patológica. Si existe extensión torácica hay que plantear un abordaje diferente, puesto que una toracotomía puede no ser suficiente para la correcta extirpación. Como posibilidades están la cervico-esternotomía, o bien un abordaje cervicotorácico tipo *trap-door*. Es importante tener control neurofisiológico de los miembros superiores, por la posibilidad de lesionar ramas motoras y sensitivas del plexo braquial.

### Tumores mediastínicos

Los neuroblastomas mediastínicos se abordan por abordaje torácico posterior. No hay que olvidar que aquellos más apica-

les pueden tener implicados nervios del plexo braquial, por lo que es necesario un control neurofisiológico de la extremidad superior. El ganglio estrellado puede estar o ser lesionado, lo que conllevaría un síndrome de Horner.

### Lesiones retroperitoneales y región superior del abdomen

Los neuroblastomas suprarrenales son los más frecuentes, y habitualmente presentan afectación de ganglios ipsilaterales, para-aórticos, para-cavos y/o interaorto-cava. Como consecuencia de su origen retroperitoneal, los grandes vasos pueden estar parcial o totalmente rodeados por el tumor, aunque no invadidos. Esto le confiere una particular dificultad a la intervención, de ahí que sea necesario un buen control vascular. Aunque los abordajes clásicos son la laparotomía transversa o la subcostal bilateral ocasionalmente es necesario un abordaje por toracofrenolaparotomía para garantizar dicho control vascular, sobre todo en el caso de que la lesión sea toracoabdominal o abdominal alta con grandes vasos afectados.

Para evitar las lesiones de los grandes vasos es necesario un buen control vascular para una disección extensa de los mismos en los casos en los que el tumor los rodee, aunque esto puede requerir la “esqueletización” de los mismos, de ahí que si se produjera una lesión de los mismos se ha de suturar cuidadosamente con hilos monofilamento, aunque lesiones mayores pueden requerir parches de angioplastia. Estas maniobras son raras, pero en algunos casos salvan la vida del paciente.

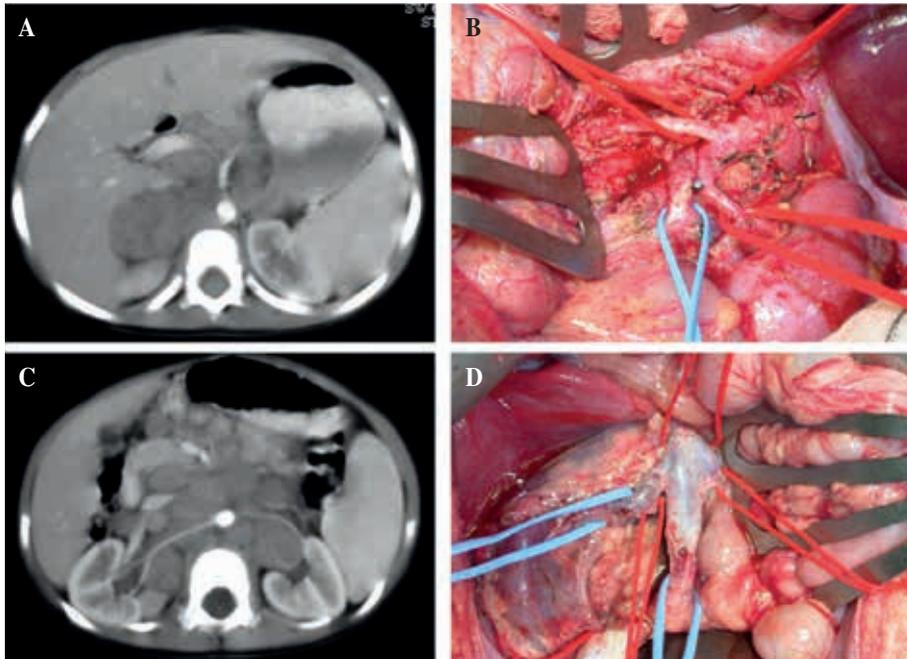
La pérdida de órganos, en concreto los riñones, por afectación del hilio de los mismos, ha de evitarse, aunque debido a la disección extensa de sus vasos se puede provocar una pérdida parcial de su función por fenómenos isquémicos (Fig. 3).

### Tumores pélvicos

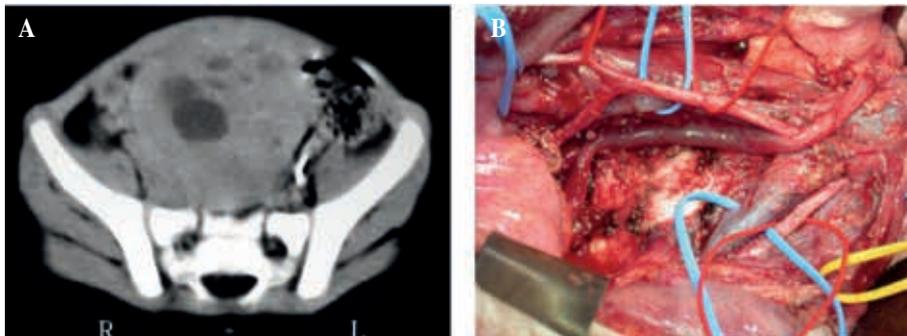
Suelen tener histología favorable, pero tienen el problema de la localización ya que generalmente engloban los vasos de la región ilíaca y el plexo nervioso lumbosacro. El abordaje recomendado es la laparotomía media infraumbilical, hasta la sínfisis púbica. Este permite un buen control de la aorta y la vena cava y de sus ramas. Es necesaria la monitorización neurofisiológica de los miembros inferiores y de la zona perineal ya que se han reportado hasta un 35% de secuelas neurológicas tras la extirpación de estos tumores (Fig. 4).

### Cirugía mínimamente invasiva en el neuroblastoma

Aunque aún no está mundialmente aceptada, la utilización de la laparoscopia y toracoscopia en el diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma es cada vez mayor, aunque está claro que han de seleccionarse cuidadosamente los pacientes candidatos, siendo importante que los tumores estén localizados y no existan factores de riesgo asociados a la imagen, incluyendo el contacto con la vena cava, habiéndose demostrado que la elección de la técnica no afecta al pronóstico.



**Figura 3.** Afectación de grandes vasos por neuroblastoma (IDRF positivo). A y B) Neuroblastoma central que engloba la aorta y la vena mesentérica superior, en la imagen de la derecha se puede ver la disección completa de los vasos tras la extirpación del tumor. C y D) Afectación de los vasos renales, tanto arteriales como venosos y, a la derecha, imagen intraoperatoria de dicho paciente tras la disección completa de los vasos.



**Figura 4.** Ante un neuroblastoma pélvico es importante la identificación de los grandes vasos (A), su disección y control para evitar accidentes quirúrgicos, tal como se puede ver en la imagen (B).

## CONCLUSIÓN

Reducir el tratamiento en pacientes favorables e incrementar la supervivencia en aquellos desfavorables es el reto actual. De ahí que cada vez se pongan en marcha más técnicas avanzadas de diagnóstico genético y molecular, así como ensayos clínicos con terapias dirigidas con el objetivo de personalizar el tratamiento desde el diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ishola TA, Chung DH. Neuroblastoma. *Surg Oncol.* 2007; 16: 149-56.
- Ora I, Eggert A. Progress in treatment and risk stratification of neuroblastoma: impact on future clinical and basic research. *Semin Cancer Biol.* 2011; 21: 217-28.
- Goodman M. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999.
- Bluhm EC, Daniels J, Pollock BH, Olshan AF; Children's Oncology Group (United States). Maternal use of recreational drugs and neuroblastoma in offspring: a report from the Children's Oncology Group (United States). *Cancer Causes Control.* 2006; 17: 663-9.
- Spitz MR, Johnson CC. Neuroblastoma and paternal occupation. A case-control analysis. *Am J Epidemiol.* 1985; 121: 924-9.
- Wilkins JR 3rd, Hundley VD. Paternal occupational exposure to electromagnetic fields and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol.* 1990; 131: 995-1008.
- Bluhm E, McNeil DE, Cnattingius S, Gridley G, El Ghormli L, Fraumeni JF Jr. Prenatal and perinatal risk factors for neuroblastoma. *Int J Cancer.* 2008; 123: 2885-90.
- Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 996-1001.
- Daniels JL, Olshan AF, Pollock BH, Shah NR, Stram DO. Breast-feeding and neuroblastoma, USA and Canada. *Cancer Causes Control.* 2002; 13: 401-5.
- Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma. Case reports, literature review, and etiologic considerations. *Cancer.* 1986; 57: 1887-93.
- Bolande RP, Towler WF. A possible relationship of neuroblastoma to Von Recklinghausen's disease. *Cancer.* 1970; 26: 162-75.
- Kushner BH, Hajdu SI, Helson L. Synchronous neuroblastoma and von Recklinghausen's disease: a review of the literature. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 117-20.

13. Stovroff M, Dykes F, Teague WG. The complete spectrum of neurocristopathy in an infant with congenital hypoventilation, Hirschsprung's disease, and neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 1218-21.
14. Oguma E, Aihara T, Shimanuki Y, Moritani T, Kikuchi A, Imaizumi S, et al. Hypomelanosis of Ito associated with neuroblastoma. *Pediatr Radiol;* 1996; 26: 273-5.
15. Beckwith JB, Perrin EV. In Situ Neuroblastomas: A Contribution to the Natural History of Neural Crest Tumors. *Am J Pathol.* 1963; 43: 1089-104.
16. Jennings RW, LaQuaglia MP, Leong K, Hendren WH, Adzick NS. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg.* 1993. 28: 1168-74.
17. Shimada Y, Sato K, Abe E, Suzuki T, Ishihara Y. Congenital dumbbell neuroblastoma. *Spine.* 1995; 20: 1295-300.
18. Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T, Imashuku S, Sawada T. Congenital cervical neuroblastoma associated with Horner syndrome. *J Pediatric Surg.* 1988; 23: 991-2.
19. Hallet A, Traunecker H. A review and update on neuroblastoma. *Pediatr Child Health.* 2011; 22: 103-7.
20. Lau L. Neuroblastoma: a single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 19: 79-89.
21. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Foppiani L, Altrinetti V, et al. Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging.* 2012; 39: 57-71.
22. Chatten J, Shimada H, Sather HN, Wong KY, Siegel SE, Hammond GD. Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Human Pathol.* 1988; 19: 1187-98.
23. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 289-97.
24. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castleberry RP, De Bernardi B, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *Prog Clin Biol Res.* 1994; 385: 363-9.
25. Bagatell R, Rumcheva P, London WB, Cohn SL, Look AT, Brodeur GM, et al. Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. *J Clin Oncol.* 2005. 23: 8819-27.
26. George RE, London WB, Cohn SL, Maris JM, Kretschmar C, Diller L, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6466-73.
27. Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, et al. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer.* 2006. 94: 1510-5.
28. Joshi VV, Holbrook CT, Larkin EW, Castleberry RP. Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma. A study of histologic grade, DNA index, N-myc gene copy number, and lactic dehydrogenase in patients in the Pediatric Oncology Group. *Cancer.* 1993. 71: 3173-81.
29. Brodeur GM, Fong CT. Molecular biology and genetics of human neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1989. 41: 153-74.
30. Zaizen Y, Taniguchi S, Noguchi S, Suita S. The effect of N-myc amplification and expression on invasiveness of neuroblastoma cells. *J Pediatr Surg.* 1993; 28: 766-9.
31. Simon T, Spitz R, Faldum A, Hero B, Berthold F. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26: 791-6.
32. Bown N, Lastowska M, Cotterill S, O'Neill S, Ellershaw C, Roberts P, et al. 17q gain in neuroblastoma predicts adverse clinical outcome. U.K. Cancer Cytogenetics Group and the U.K. Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 2001. 36: 14-9.
33. Riley RD, Heney D, Jones DR, Sutton AJ, Lambert PC, Abrams KR, et al. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2004; 10 (1 Pt 1): 4-12.
34. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 298-303.
35. Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, Simpson AM, Iyer R, Varela CR, et al. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 3244-50.
36. Evans AE. Staging and treatment of neuroblastoma. *Cancer.* 1980; 45 (7 Suppl): 1799-802.
37. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castleberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1466-77.
38. Haase GM. Staging systems for neuroblastoma: a look at the old and the new. *Pediatr Surg Int.* 1991; 6: 14-18.
39. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 289-97.
40. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 298-303.
41. Chamberlain RS, Quinones R, Dinndorf P, Movassaghi N, Goodstein M, Newman K. Complete surgical resection combined with aggressive adjuvant chemotherapy and bone marrow transplantation prolongs survival in children with advanced neuroblastoma. *An Surg Oncol.* 1995; 2: 93-100.
42. Shamberger RC, Allarde-Segundo A, Kozakewich HP, Grier HE. Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy? *J Pediatr Surg.* 1991; 26: 1113-7; discussion 1117-8.
43. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, Naranjo A, McGrady PW, Geiger JD, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg.* 2012; 256: 573-80.
44. La Quaglia MP. The role of primary tumor resection in neuroblastoma: When and how much? *Pediatr Blood Cancer;* 2015; 62: 1516-7.
45. McGregor LM, Rao BN, Davidoff AM, Billups CA, Hongeng S, Santana VM, et al. The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease: the St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer.* 2005; 104: 2837-46.
46. Tokiwa K, Fumino S, Ono S, Iwai N. Results of retroperitoneal lymphadenectomy in the treatment of abdominal neuroblastoma. *Arch Surg.* 2003; 138: 711-5.